



НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ХИМИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Материалы
Международной конференции
(Кисловодск, 3-8 мая 2009)

Дорогие коллеги!

Мы рады приветствовать Вас — участников первой международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений».

Прошло уже 3 года с момента проведения последней крупной конференции, посвященной этой тематике. Несомненно, за минувшее время у наших ученых появились новые научные материалы, которыми они хотели бы поделиться со своими коллегами. Мне приятно, что в непростое для нашей страны время удалось собрать

столь представительный форум ученых-химиков из России, стран СНГ и дальнего зарубежья, который позволит встретиться и обменяться своими научными идеями и достижениями. Я верю, что эта конференция станет хорошей моральной поддержкой для многих российских ученых-химиков и даст ощутимый импульс для дальнейшего развития отечественной науки.

Химия гетероциклических соединений — достаточно молодое направление в нашем университете. Оно существует всего 15 лет. За этот короткий срок появились научные подразделения, работающие в этом направлении, две кафедры: кафедра органической и физической химии и химии гетероциклических соединений и лаборатория химии гетероциклических соединений. Эти подразделения значительно укрепились кадрами, оборудованием, что позволило нашим ученым занять достойное место среди ученых России.

По моему мнению, научная конференция, собравшая весь цвет современной отечественной школы химии гетероциклов, послужит толчком к дальнейшему развитию химии на Северном Кавказе. Желаю всем участникам конференции активного творческого общения и новых достижений во всех сферах вашей деятельности.

Transition Metal Catalyzed Synthesis of Azoles

Fokin V.V.

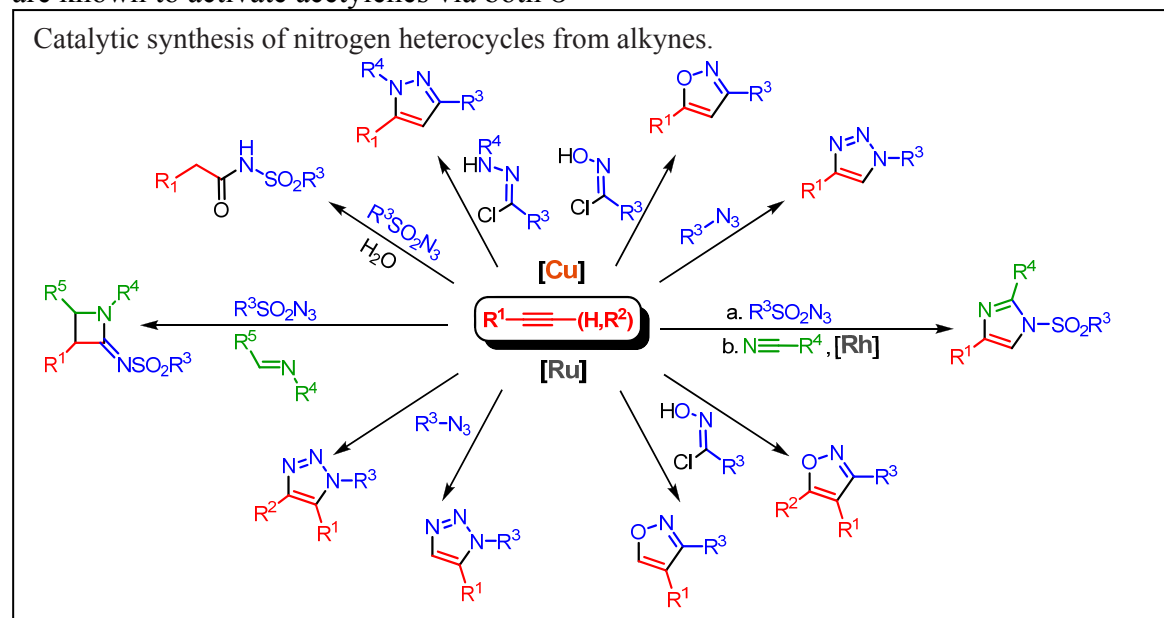
Department of Chemistry, The Scripps Research Institute

10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, California 92037 U.S. A. e-mail fokin@scripps.edu

1,3-Dipolar cycloaddition reactions are among the most general ways to assemble five-membered heterocycles. This chemistry has been a subject of intensive research since the general concept of 1,3-dipolar cycloadditions was formulated by Rolf Huisgen in 1958. Dipolar cycloadditions are extensively used in the synthesis of complex natural products, small bioactive molecules, and materials. However, only a handful of examples of metal-catalyzed dipolar cycloaddition reactions have been reported, and those were generally focused on the asymmetric cycloadditions of dipoles with olefins. With the exception of the Kinugasa discovery of the copper-catalyzed reaction of nitrones with terminal alkynes,¹ transition metal-catalyzed cycloadditions of alkynes have remained largely unexplored until the very recent years.

This is somewhat surprising, as transition metal-mediated chemistry of acetylenes is rich and extensive, and a range of metals are known to activate acetylenes via both σ -

and π -interactions. Among those, copper(I) acetylides could easily be the most known yet least studied species. They are proposed intermediates in a number of widely used organic transformations, from the venerable oxidative coupling of terminal acetylenes, discovered by Glaser in 1869, to the hetero-coupling reactions that do not involve oxygen (such as Sonogashira coupling). Nevertheless, the nature of the reactive acetylide intermediates is often not well understood.² Copper acetylides engage in a multitude of σ -, μ -, η - and π -interactions,³ resulting in the formation of polynuclear clusters which are quite stable and generally not very reactive. Unless the polymeric structure of the acetylide is first disrupted, either by strongly coordinating ligands or by organolithium/organomagnesium reagents, it remains synthetically useless. Although several mononuclear acetylides with bulky chelating ligands on copper are known, they are merely structural curiosities.

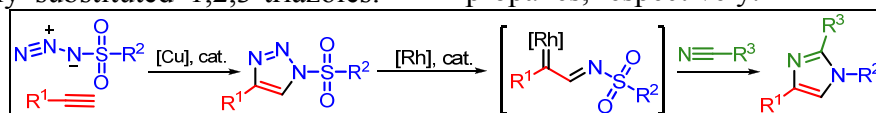


We learned that copper(I) acetylides generated in situ by the reduction of copper(II) with, for example, ascorbate in aqueous solutions, exhibited enhanced reactivity towards 1,3-dipoles.⁴ Their reaction

with organic azides (copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition, CuAAC) has become the most widely utilized catalytic cycloaddition reaction,⁵ often referred to as the click reaction.⁶

Copper catalysis dramatically accelerates the reaction of terminal alkynes with organic azides, reducing its activation barrier from 24-26 to 11-13 kcal/mol. Furthermore, this general reactivity pathway is not limited to organic azides, and nitrile oxides and nitrile imines are also readily react with the *in situ*-generated copper(I) acetylides forming 3,5-disubstituted isoxazoles⁷ and 1,3,5-trisubstituted pyrazoles, respectively.

Similarly to the copper catalysts, [Cp*RuCl] complexes activate azides when they coordinate to the metal center via their N1 nitrogen. However, the coordination chemistry of the alkynes with these ruthenium complexes is drastically different: their side-on interaction with the metal center via the π -system of the triple bond is well established in the catalytic alkyne trimerization reactions, and we believe it is also involved in the formation of the ruthenacycle intermediates in the cycloaddition reactions catalyzed by [Cp*RuCl]. Thus, the ruthenium-catalyzed reaction of azides with terminal alkynes results in the selective formation of 1,5-disubstituted 1,2,3-triazole isomers. Furthermore, since ruthenium acetylides are not required intermediates, internal alkynes also participate in the ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (RuAAC) reaction, providing access to fully substituted 1,2,3-triazoles.⁸



Nitrile oxides (which can be generated *in situ* from hydroximoyl chlorides by treatment with Et₃N) also readily participate in the reaction, furnishing 3,5-di- and 3,4,5-tri-substituted isoxazoles with excellent regioselectivity at room temperature from terminal or internal alkynes, respectively.⁹ The ruthenium-catalyzed process is the first practical regioselective synthesis of these isomers of isoxazoles, as the uncatalyzed, thermal cycloaddition of alkynes and nitrile oxides is rarely useful: it is neither chemoselective nor regio-selective and, as a consequence, is plagued by low yields and the formation of multiple products.

1,2,3-Triazoles are exceptionally stable nitrogen heterocycles: they are exceedingly resistant to thermal degradation and are not affected by severe hydrolytic, reductive, and oxidative conditions. Therefore, it is not surprising that they are usually used as permanent inert connectors that unite molecular fragments with a desired function. One notable exception are those which bear a strong electron-withdrawing group, such as cyano-, nitro-, or sulfonyl at N1. These triazoles undergo facile ring opening to diazoimine tautomers, which can be converted to metal-stabilized azavinyl carbenes, which readily react with nitriles and olefins to produce imidazoles and cyclopropanes, respectively.¹⁰

(1) Kinugasa, M.; Shizunobu, H. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1972**, 466.

(2) Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2632.

(3) Mykhalichko, B. M.; Temkin, O. N.; Mys'kiv, M. G. *Russ. Chem. Rev.* **2001**, 69, 957.

(4) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.

(5) Wu, P.; Fokin, V. V. *Aldrichimica Acta* **2007**, 40, 7; Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1249.

(6) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.

(7) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovt-

sev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210; Hansen, T. V.; Wu, P.; Fokin, V. V. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7761.

(8) Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8923.

(9) Grecian, S.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8285.

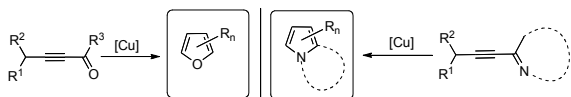
(10) Horneff, T.; Chuprakov, S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14972.

Development of novel transition metal-catalyzed methodologies for synthesis of heterocycles

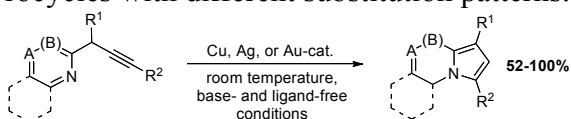
Gevorgyan V.

Department of Chemistry, University of Illinois at Chicago
845 West Taylor Street, Chicago, Illinois 60607, USA, e-mail vlad@uic.edu

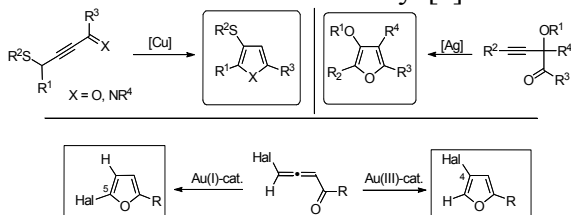
We have developed a set of methodologies [1] for the synthesis of furans, [2] pyrroles, [3] and fused pyrroloheterocycles through the transition metal-catalyzed cycloisomerizations of conjugated alkynyl ketones and imines.



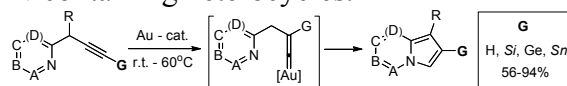
Recently, we have developed a transition metal-catalyzed cycloisomerization of skipped propargyl imines. This exceptionally mild, practical, and efficient method allows for easy assembly of C-1 – C-3 disubstituted N-fused heterocycles, including indolizines, pyrroloquinoxalines, and pyrrolothiazoles. [4] This approach is complementary to our previously developed methods as it allows for the synthesis of heterocycles with different substitution patterns.



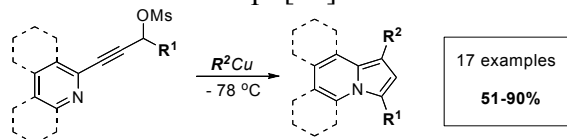
We have also discovered a series of unusual 1,2-migrations of thio-, [5] acyloxy-, phosphatyloxy-, and sulfonyloxy groups, [6,7] as well aryl- [8] and halo-groups, [9-11] in allenyl and propargyl systems. These novel migrations, incorporated into the cycloisomerization cascade, allowed for efficient construction of tri- and tetrasubstituted furans and pyrroles, heterocyclic units unavailable via traditional cycloisomerization techniques. Remarkably, it was demonstrated that the cycloisomerization of an ambident allenyl ketone in the presence of different gold catalysts proceeded via the selective migration of either hydrogen or halogen atom leading to 5-halo- or 4-halo-substituted furans exclusively. [9]



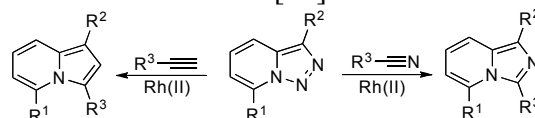
Recently, we have also developed a novel Au-catalyzed cycloisomerization protocol for the synthesis of N-fused heteroaromatic compounds. [12] This cascade transformation proceeds via alkyne-vinylidene isomerization with concomitant 1,2-shift of hydrogen, silyl and stannyl groups. Remarkably, it was also shown that previously unknown 1,2-migration of a germyl group upon alkyne-vinylidene rearrangement occurs under these reaction conditions. This method allows for mild and efficient synthesis of diverse C-2 substituted N-containing heterocycles.



It was found that organocopper reagents smoothly react with heterocyclic propargyl mesylates at low temperature to produce N-fused heterocycles. The copper reagent plays a “double duty” in this novel cascade transformation, which proceeds via an S_N2' substitution followed by a subsequent cycloisomerization step. [13]

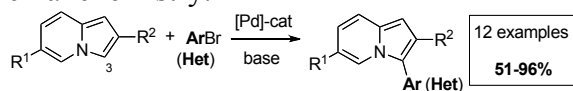


We have developed an efficient Rh-catalyzed transannulation reaction of pyridotriazoles with alkynes and nitriles into pyrrolo- and imidazopyridines, important fused heterocyclic scaffolds. We have also demonstrated that certain pyridotriazoles can serve as stable and convenient precursors for Rh-carbenes. [14]

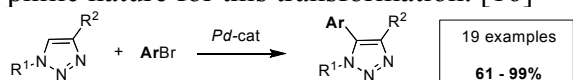


We have demonstrated that differently-substituted indolizines can be directly arylated and heteroarylated at the C-3 position of heterocycle with aryl- and hetaryl bromides in the presence of Pd-catalyst. [15]

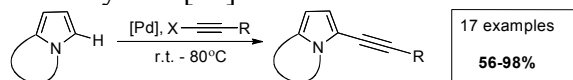
This method allows for expeditious synthesis of libraries of multisubstituted indolizines, invaluable building blocks for medicinal chemistry.



Likewise, we have shown that a variety of unsymmetrically substituted 1,2,3-triazoles can be easily synthesized via a direct Pd-catalyzed arylation of 1,4-disubstituted triazoles, compounds readily accessible via “click” chemistry. Experimental and computational studies strongly support electrophilic nature for this transformation. [16]



We have also demonstrated the first example of a direct Pd-catalyzed C-H alkynylation of electron-rich heteroaromatics. This mild, simple, and general method allows for the efficient synthesis of diverse alkynyl heterocycles. [17]



We have also found that a number of fused N-containing heteroaromatic compounds, easily available via our aforementioned cycloisomerization protocols, can be efficiently transformed into their partially or completely reduced analogs (e.g. alkaloids) via the acidic heterogeneous hydrogenation, [3] combination of hydrogenation-hydride reduction, [18,19] or through the Birch reduction protocol. [20]

References

1. For a review, see: Rubin, M.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *Synlett*, 2265, (2003).
2. Kel'in, A. V.; Gevorgyan, V. *J. Org. Chem.*, 95, 67, (2002).
3. Kel'in, A. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.*, 2074, 123, (2001).

4. Seregin, I.V., Schammel, A.W., Gevorgyan, V. *Org. Lett.*, 3433, 9, (2007).
5. Kim, J. T.; Kel'in, A. V.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 98, 42, (2003).
6. Sromek, A. W.; Kel'in, A. V.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2280, 43, (2004).
7. Schwier, T., Sromek, A.W., Yap D.M., Chernyak D., Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.*, 9868, 129, (2007).
8. Dudnik, A.S., Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 5195, 46, (2007).
9. Sromek A. W., Rubina M, Gevorgyan V. *J. Am. Chem. Soc.*, 10500, 127, (2005).
10. Dudnik, A.S., Sromek, A.W., Rubina, M., Kim, J.T., Kel'in, A.V., Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.*, 1440, 130, (2008).
11. Xia, Y., Dudnik, A.S., Gevorgyan, V., Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, 6940, 130, (2008).
12. Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.*, 12050, 128, (2006).
13. Chernyak, D., Gadamsetty, S., Gevorgyan, V. *Org. Lett.*, 2307, 10, (2008).
14. Chuprakov, S., Hwang, F., Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 4757, 46, (2007).
15. Park, C.-H.; Ryabova, V.; Seregin, I. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.*, 1159, 6, (2004).
16. Chuprakov, S., Chernyak, N., Dudnik, A.S., Gevorgyan, V. *Org. Lett.*, 2333, 9, (2007).
17. Seregin, I.V., Ryabova, V., Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.*, 7742, 129, (2007).
18. Kim, J. T.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.*, 4697, 4, (2002).
19. Kim, J. T.; Butt, J.; Gevorgyan, V. *J. Org. Chem.*, 5638, 69, (2004).
20. Kim, J. T.; Gevorgyan, V. *J. Org. Chem.*, 2054, 70, (2005).

Peculiarities of chemical properties nonaromatic heterocyclic N-oxides

Grigor'ev I.A.

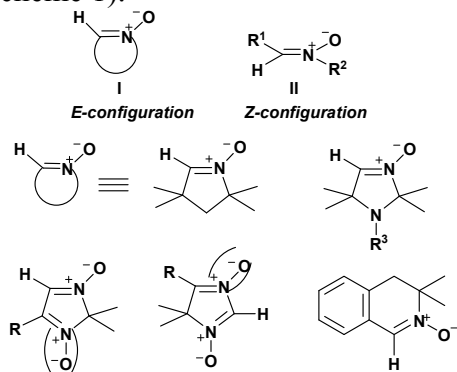
N.N. Vorozhtsov Institute of Organic Chemistry Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
630090, Novosibirsk, Russia, E-mail: grig@nioch.nsc.ru

In the chemistry of heterocyclic compounds there is a well-known *N*-oxide group effect which leads to a substantial change in reactivity of heteroaromatic *N*-oxides, as compared to their unoxidized analogues, activating them to electrophilic, nucleophilic and radical agents [1].

For the last 50 years many scientists have drawn special attention to nitrones due to their successful application as building blocks in the synthesis of various natural and biologically active compounds, of stable nitroxyl radicals and of other important products for special purposes [2-4] as well as spin traps for the study of radical processes including those which take place in biological systems [5], and they also found use as regulators of molecular weight in radical polymerization [6]. In this connection, the width of their application range makes the search for novel synthetic approaches to nitrones and their chemical transformation an urgent task.

Nitron reactivity and, as a consequence, the possibility of their chemical modification largely depends on the configuration of nitron group – *E* or *Z*.

To illustrate, cyclic aldonitrones (the nitrones with a proton at α -carbon atom) (**I**) always have fixed *E*-configuration, whereas it is typical of acyclic aldonitrones (**II**) to have *Z*-configuration of the nitron group (Scheme 1).

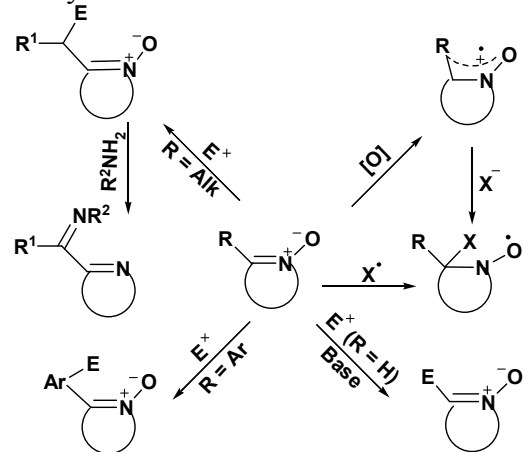


Scheme 1

Cyclic nitrones with *E*-configuration are more likely to be chemically modified ra-

ther than their acyclic analogues, which allows us to apply new approaches to functional heterocyclic compounds due to the reaction capacity of the nitron group included into their structure. First of all it concerns the reactions with electrophilic and nucleophilic reagents. There have been found new methods of nitron group activation both with nucleophilic reagents by radical cation formation and with electrophilic reagents by generating dipolar-stabilized anions. Besides, cyclic nitrones are of significantly higher stability to both acids and bases, which allows us to use rigid reaction conditions for their chemical transformations, which in case of acyclic nitrones could cause their destruction. Due to such structural distinctions, cyclic nitrones with almost all possible chemical modifications typical of acyclic nitrones have a whole range of specific chemical properties which seem to increase the possibilities for their chemical modification in comparison with their acyclic analogues.

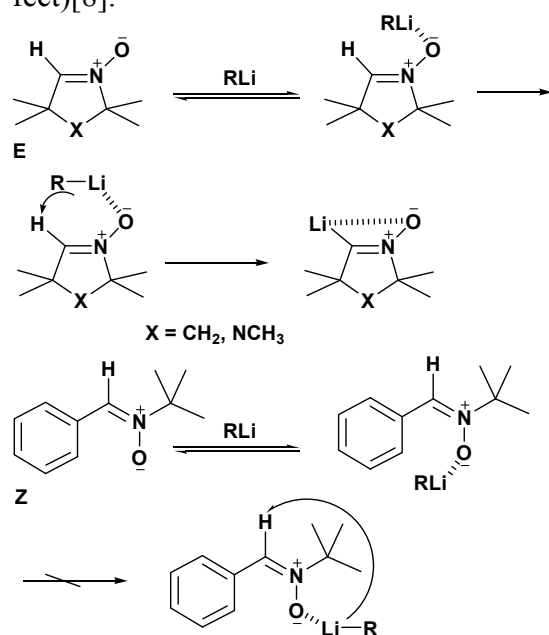
Scheme 2 shows transformations specific for cyclic nitrones.



Scheme 2

Electronic structure of active intermediate particles has been studied and a possible explanation for the differences in reactivity of cyclic and acyclic nitrones has been given (Scheme 3). The work [7] gives experimental data which show that the readiness of aldo nitrones toward metalation

and H-D-exchange is determined by the configuration of the nitron group. This spatial requirement is connected with the fact that deprotonation is carried out in the complex formed by the organolithium compound or alcoholate and the oxygen of the nitron group at a stage immediately preceding the proton removal. The formation of this complex kinetically facilitates proton removal from the *syn*-position to the *N*-oxide group. Participation of such a complex in deprotonation proves that metalation of aldo nitrones is a CIPE controlled process (Complex Induced Proximity Effect)[8].



Scheme 3

Similar explanation of the difference of chemical behavior of cyclic and acyclic nitrones has been made for the oxidative electrophilic reactions [2,3].

The study of specific features of the chemistry of cyclic nitrones has made it

possible not only to find new methods to activate the nitron group of cyclic nitrones both in nucleophilic and electrophilic reactions and to synthesize earlier unknown and inaccessible α -substituted cyclic nitrones and stable nitroxyl radicals, but also to get spectral and electrochemical evidence of the formation of intermediate particles on the basis of nitrones – radical cationes and dipole-stabilized carbanion.

References:

1. Katritsky, A.R.; Lagowski, J.M.; *Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides*, Academic Press: New York-London, 1971.
2. Grigor'ev, I.A. Nitrones: Novel Strategies in Synthesis: in *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis*; Feuer, H. ed.; 2nd Edn., John Wiley&Sons, Inc.: New York, 2008, Ch. 2, pp129-435.
3. Grigor'ev, I.A., Peculiarities of chemical properties of imidazole-derived and other types of cyclic nitrones and their use in Organic Synthesis, *Arkivoc*, 2009 (in press).
4. Revuelta J., Cicchi S., Goti A., Brandi A., *Synthesis*, 2007, 486.
5. Davies, M.J., in *Electron Paramagnetic Resonance*, The Royal Society of Chemistry, 2002, Vol.18, 47.
6. Kolyakina E.V.; Grishin, D.F.; Semenycheva, L.L.; Sazonova, E.V. *Polym.Sci., Ser.A.*, 2004, 46, 10.
7. Voinov, M.A.; Grigor'ev, I.A. *Russ. Chem. Bull., Int.Ed.*, 2002, 51, 297.
8. Beak, P.; Meyers, A.I. *Acc.Chem.Res.*, 1986, 19, 356.

The multifaceted reactivity of superelectrophilic heteroaromatics in S_NAr and diels-alder reactions.

François Terrier

*Institut Lavoisier, UMR 8180, University of Versailles, 45, Avenue des Etats-Unis,
78035-Versailles, France*

Nucleophilic Aromatic Substitutions and related σ -complexation processes are key reactions in synthetic organic chemistry. Going to extremely electron-deficient aromatic or heteroaromatic structures results in a large broadening of the scope of these electrophile-nucleophile combinations. This will be first emphasized through a discussion of the thermodynamic and kinetic ease of covalent hydration of a large variety of activated aromatic and heteroaromatic substrates to afford the related σ -adducts. Besides a jump of more than 13 pK_a units in electrophilic character from that of 1,3,5-trinitrobenzene (TNB), the common reference substrate in the field, the data obtained show that a $pK_a^{H_2O}$ value of 7-8 is a suitable index to demarcate the boundary between the super- and normal-electrophilic dimension in σ -complexation processes. As a second illustration of this dimension, the ease of coupling of prototype electron-deficient structures (nitrobenzofuroxans, nitrobenzofurazans, nitrobenzotriazoles, nitrotetrazolopyridines) with very weak carbon nucleophiles, e.g. indoles, pyrroles, indolizines, thiophenes, polyalkoxybenzenes...., will be discussed, focusing both on σ -complexation and S_NAr reactions. It will be emphasized that some neutral heteroaromatics-4,6-dinitrobenzofuroxan being a representative compound-are as

electrophilic as cations such as the 4-nitrobenzenediazonium cation. This makes it reasonable to accord superelectrophilic properties to these compounds.

Of equal interest is the finding that superelectrophilicity goes with a poor aromaticity of the heteroaromatic structures at hand. As a result these heteroaromatics exhibit a high propensity to contribute to a variety of Diels-Alder reactions. Selected examples will be discussed with a particular focus on the evidence obtained that most of the cycloadditions proceed through a two-step addition-cyclization pathway.

References:

- (1) Terrier, F.; Lakhdar, S.; Boubaker, T.; Goumont, R. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 6242.
- (2) Kurbatov, S.; Tatarov, A.; Minkin, V.; Goumont, R.; Terrier, F. *Chem. Commun.* 2006, 4279
- (3) Kurbatov, S.; Goumont, R.; Lakhdar, S.; Marrot, J.; Terrier, F. *Tetrahedron*, 2005, 61, 8167
- (4) Steglenko, D.; Kletskey, M.E.; Kurbatov, S.V.; Tatarov, A.V.; Minkin, V.I.; Goumont, R.; Terrier, F. *J. Phys. Org. Chem.* 2009, in press (DOI 10.1002/poc 1469)
- (5) Rodriguez-Dafonte, P.; Terrier, F.; Lakhdar, S.; Kurbatov, S.V.; Goumont, R. *J. Org. Chem.* just submitted.

Новые методологии пери – аннелирования карбо - и гетероциклических колец к нафталинам

Аксенов А.В.

Ставропольский государственный университет, ул. Пушкина, д.1,
Ставрополь, 355009, Россия e-mail: k-biochem-org@stavsru

Одной из фундаментальных задач, стоящих перед химиками-органиками, является создание новых эффективных синтетических методов. Это связано с тем, что открываются дополнительные синтетические возможности использования известных реагентов, особенно в их новых, порой неожиданных комбинациях. Эти дополнительные возможности открывают пути синтеза ранее неизвестных веществ, обладающих полезными свойствами.

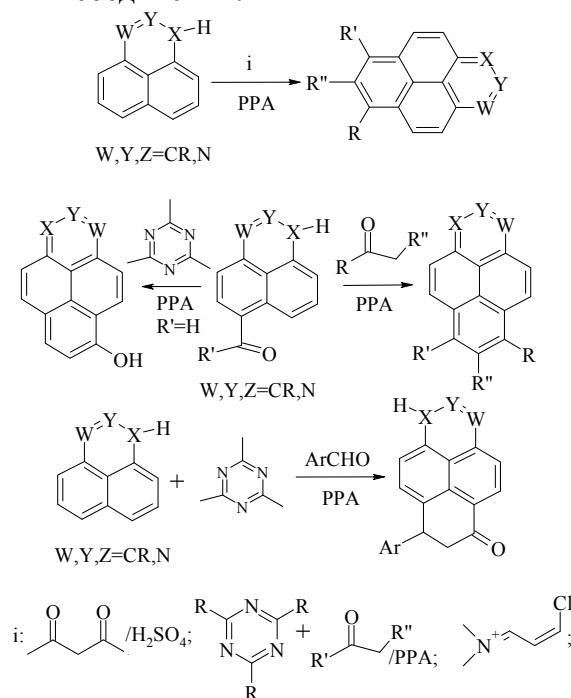
К таким веществам относятся полиядерные ароматические и гетероароматические соединения, в том числе, производные пирена и их гетероциклические аналоги. На их основе созданы многие органические люминофоры, красители, найдены эффективные лекарственные препараты. В последнее время возрос интерес к подобным структурам, в первую очередь как люминесцентным интеркаляторам, а также в связи с развитием нанотехнологий, как к потенциальным «строительным блокам» для конструирования различных наноструктур. Несмотря на многообразие возможных структур азапиренов (около 300) в настоящее время синтезированы лишь некоторые представители, как правило, не содержащие функциональных групп. Это связано, в первую очередь, с отсутствием удобных методов *пери*-аннелирования карбоциклических и гетероциклических ядер к феналенам, азафеналенам и другим производным нафталина.

В докладе приведены различные подходы к синтезу азапиренов, содержащих атомы азота в *пери*-кольце и других *пери*-аннелированных гетероциклов, основанные на *пери*-аннелировании одного или двух циклов к замещенным нафталинам, включая феналены и азафеналены.

Выбор создаваемой связи, природы реагента определяется наличием в исходной молекуле заместителей, положением атомов азота.

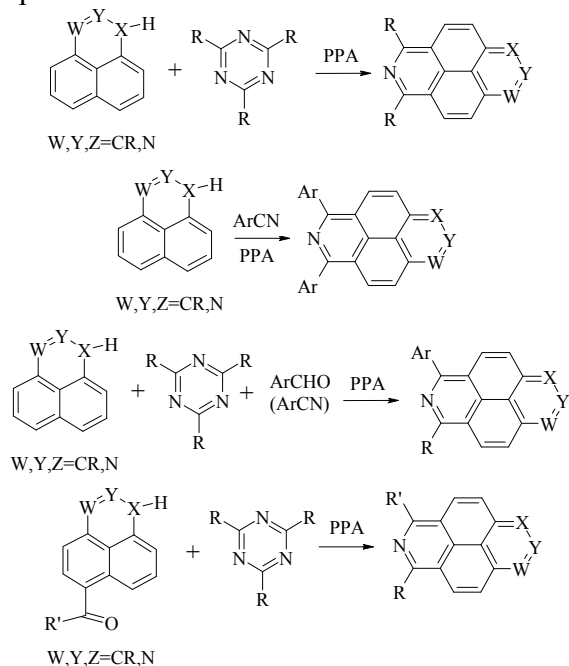
Большинство азафеналенов содержат донорный заместитель в *пери*-положении. Поэтому задача сводилась к поиску подходящего 1,3-бизлектрофила, если *пери*-положения свободны или электрофильного реагента, содержащего реакционный центр, способный реагировать с заместителем. Для аннелирования циклов связанных с ароматическим кольцом атомами углерода использовали реагенты на основе 1,3,5-триазинов или нитрилов.

Аннелирование карбоцикла: осуществлено взаимодействием азафеналенов с 1,3- дикарбонильными соединениями, карбонильных соединений производных азафеналена с кетонами, трехкомпонентной реакцией азафеналенов с 1,3,5-триазином в присутствии карбонильных соединений:



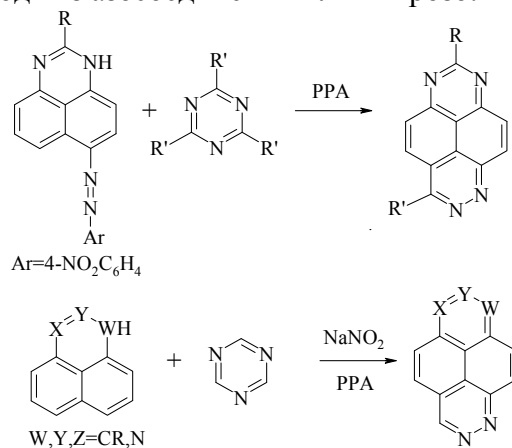
Аннелирование [c,d]пиринового цикла взаимодействием азафеналенов с 1,3,5-

триазинами, ароматическими нитрилами, 1,3,5-триазинами в присутствии ароматических альдегидов или бензонитрила, карбонильными соединениями производными азафеналенов с 1,3,5-триазинами:

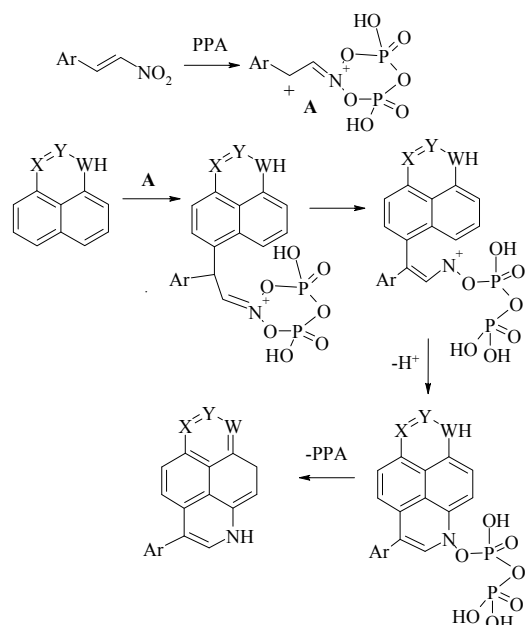


Для *peri*-аннелирования циклов связанных с исходным ароматической системой атомом азота необходимо или наличие аотсодержащих заместителей в исходной молекуле, или создание методов, используя реагенты с электрофильным центром на атоме азота.

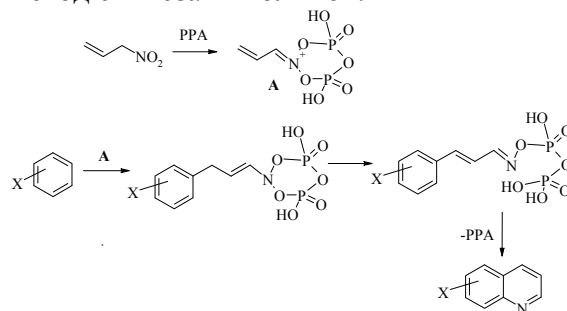
Первый вариант был реализован исходя из азосоединений или нитрозо:



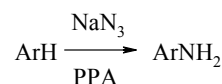
В качестве 1,3-бизлектрофила с одним из центров на атоме азота применялись неперделные нитросоединения:



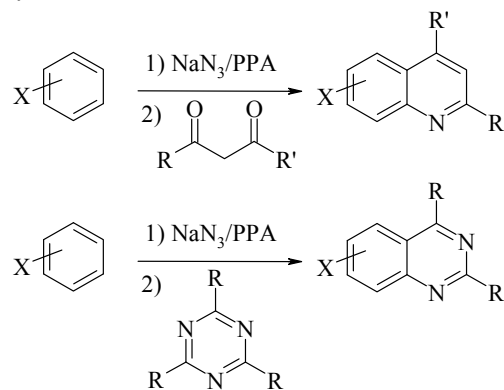
Исходя из этой идеи, мы разработали метод синтеза хинолинов:



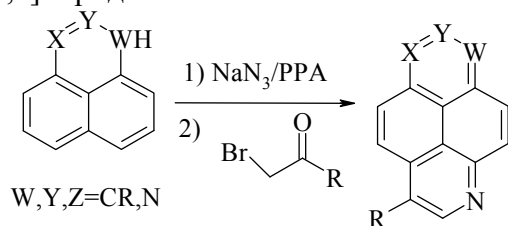
Для реализации другого подхода мы разработали новый метод электрофильного аминирования азидом натрия в ПФК:



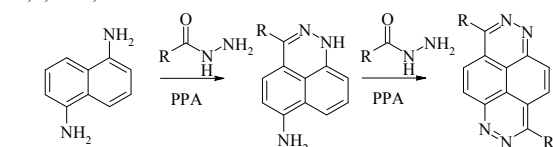
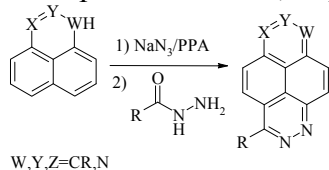
Это позволило разработать методы аннелирования различных содержащих азот ядер замещенным нафталинам и бензолам. В случае бензолов in one pot удалось получить хинолины и хиназолины:



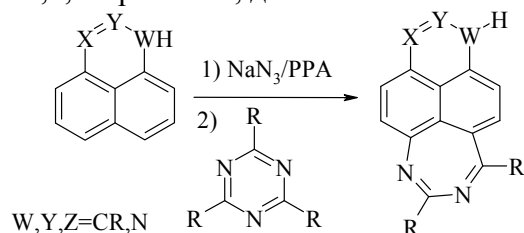
С замещенными нафталинами, подбирая подходящие реагенты, этим способом удалось аннелировать различные шести- и семичленные циклы: [a,b]пиридиновый:



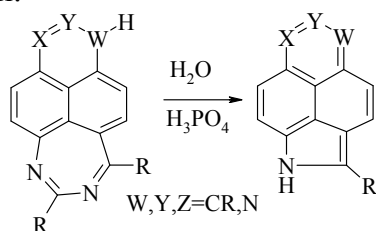
Используя в качестве второго реагента гидразиды кислот, пиридаинового:



1,3,5-Триазины, diaзепинового:

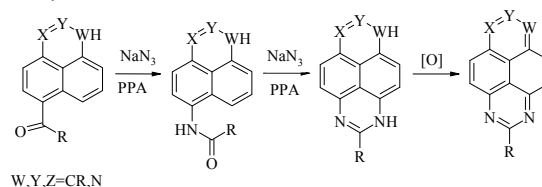


Последние в ходе гидролиза, который можно совместить с обработкой реакционной смеси могут быть превращены в индолы:

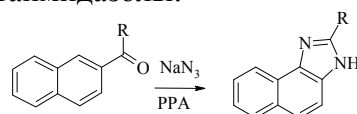


Ранее, *peri*-аннелирование пиридинового ядра к замещенным нафталинам осуществляли, используя *peri*-диамины.

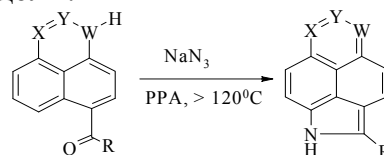
Мы нашли другой способ решения этой задачи, используя монозамещенные азафеналены. Суть метода заключается в совместном использовании реакции Шмидта и открытого нами аминирования.



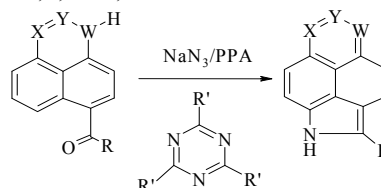
Поэтому принципу мы синтезировали нафтаимидазолы:



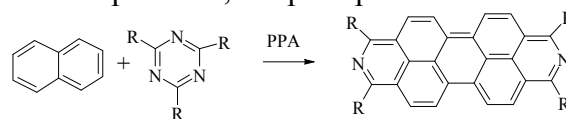
Индолы:



$W, Y, Z = CR, N$



Так же были разработаны методы синтеза некоторых производных азадибензапериленов, например:



О природе мезоионности

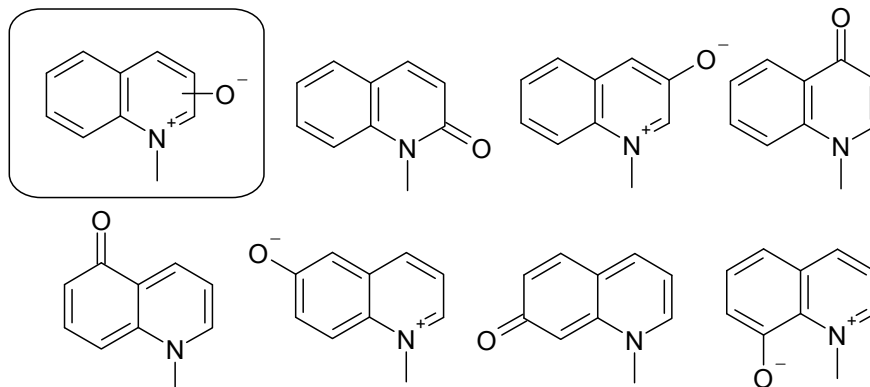
Бабаев Е.В.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, г. Москва

Мезоионными гетероциклами обычно называют пятичленные гетероароматические катионы с экзоциклической анионоидной группой X, например, азоль-олаты и их аналоги (наиболее известные представители – сидноны и мюнхноны). При рассмотрении аналогичных 6- или 7-членных гетероциклов термин "мезоионный" заменяют на сочетание "мезомерный бетаин" (иногда используется термин "пара-ионный"). Строение и химия мезоионных и бетаиновых систем издавна привлекают внимание синтетиков: они считаются 1,N-диполями (обычно менее устойчивыми, чем нейтральные аналоги) и перспективными синтонами. Единая классификация таких систем до конца не разработана, а

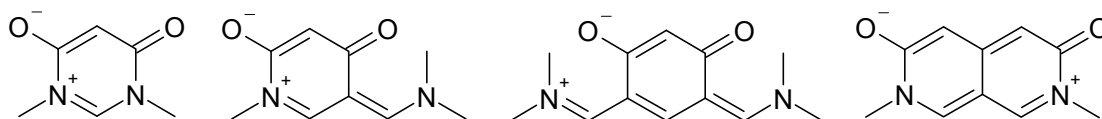
имеющиеся подходы неудобны и зачастую малопонятны, что затрудняет направленный дизайн их неизвестных аналогов.

В докладе рассматривается возможные подходы к единой классификации сопряженных циклических бетаинов независимо от размера их цикла. Сложность проблемы (и богатство возможностей) можно проследить на простом примере изомерных хинолиний-олатов, где анионный фрагмент O⁻ мысленно перемещается по периметру катионоидного бицикла, порождая чередование бетаинов и нейтральных систем. Первоначально кажется, что за диполярность отвечает четность цепи между гетероатомами (у бетаинов такая цепь **четна**):



Это, однако, иллюзия: нетрудно представить себе мезомерные бетаины (например, азины и даже бензолы), имею-

щие **исключительно** нечетные цепи между гетероатомами:



В докладе дается общий обзор известных и неизвестных семейств подобного типа. Кроме того, анализируется и второй миф – представление о кажущей-

ся нестабильности класса диполярных сопряженных соединений в сравнении с теми их аналогами, в которых разделение зарядов отсутствует.

Аллилбораны в синтезе азотсодержащих би-, три- и полициклических систем

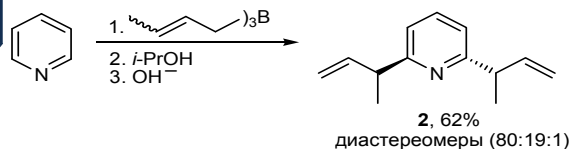
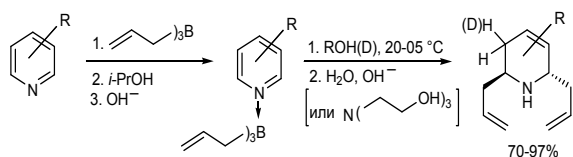
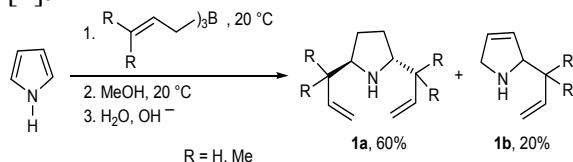
Бубнов Ю.Н.

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,
ул. Вавилова, д. 28, Москва, ГСП-119991, В-334, Россия. E-mail: bubnov@ineos.ac.ru

В докладе будут рассмотрены методы конструирования гетероциклических соединений, содержащих атомы N, O, S и В, на основе трех фундаментальных реакций производных бора аллильного типа:

- 1) восстановительного моно- и транс- α, α' -диаллилирования ароматических азотных гетероциклов,
- 2) аллилбор-ацетиленовой конденсации и
- 3) аллилборирования лактамов.

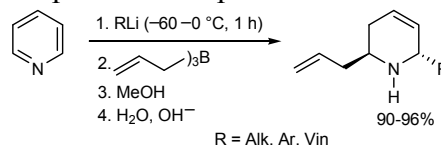
1) В начале 90-х годов мы нашли, что реакции пиррола, пиридинов и изохинолинов с аллилборанами в присутствии спиртов (воды, R_2NH и др.) протекают с разрушением ароматической системы и приводят к соответствующим частично или полностью восстановленным *транс*- α, α' -диаллилированным гетероциклам [1].



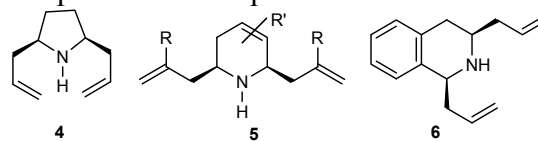
Образование соединений **1a-b** и **2** указывает на то, что перенос аллильных групп от бора к гетероциклу реализуется с аллильной перегруппировкой.

Несимметричные моноаллилированные 3-пиперидины (**3**) получают при последовательной обработке пиридинов (и изохинолинов) посредством RLi , ал-

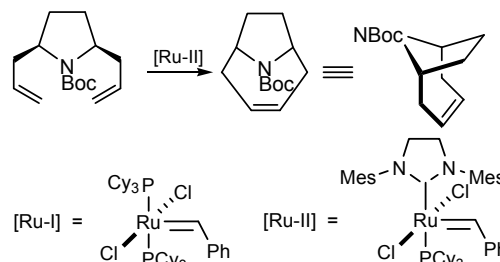
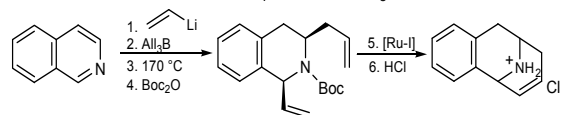
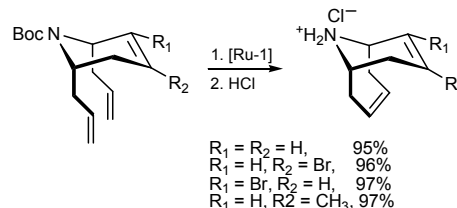
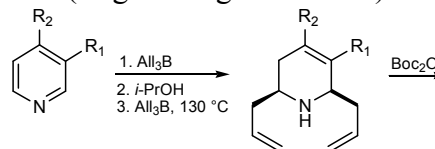
лилбораном и спиртом.



Было также установлено, что *транс*-изомеры практически количественно превращаются в соответствующие *цис*-изомеры **4-6** при нагревании с триаллил- или триметаллилбораном.

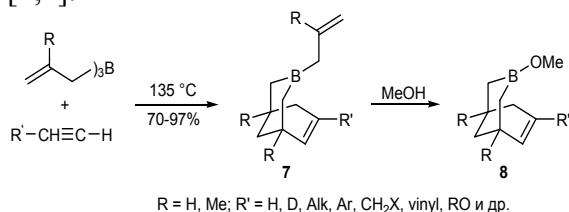


Важно, что N-ацильные и N-Вос-производные *цис*-изомеров существуют в основном в конформациях с аксиальным расположением аллильных (металлильных) групп ($A^{1,3}$ -strain effect), благодаря чему они легко циклизуются под действием рутениевых катализаторов Граббса (ring-closing metathesis).

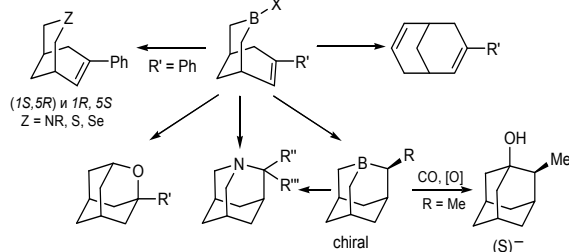


2) Конечными продуктами аллилбор-

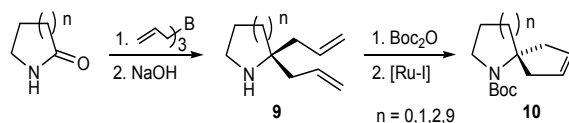
ацетиленовой конденсации, протекающей в три последовательные стадии, являются 3-борабицикло[3.3.1]нон-6-ены **7** [1,2].



Бициклические соединения **7** и **8** использованы нами как ключевые вещества в стерео- и энантиоселективном синтезе разнообразных производных циклогексана, бицикло[3.3.1]нонана, 1-бора-, 1-аза- и 2-оксаадамантанов, ремантадина и многих других веществ.

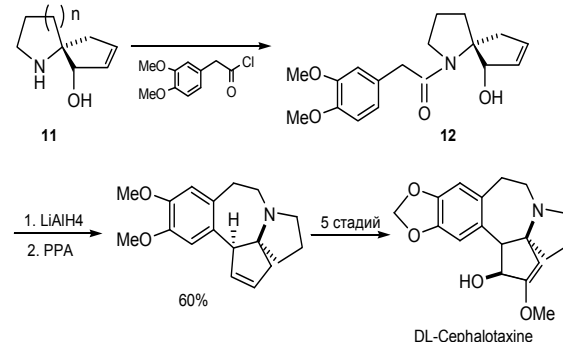


3) Лактамы, содержащие связь N-H, при действии триаллил- или триметаллилборана подвергаются диаллилированию с образованием гетероциклов **9**, которые трансформируются в соответствующие азаспиро[4.*n*]алкены **10** под действием рутениевых катализаторов метатезиса.

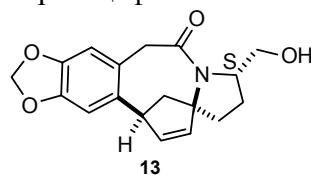


Полученный таким путем β-аминоспирт **11** применен нами в синтезе предшественника алкалоида цефалотаксина, эфиры которого обладают антилейкемической и антималя

рийной активностью.



Циклизация по Хеку спирановых амидов типа **12** приводит к структурным изомерам цефалотаксина типа **13**.



Работа выполнена при финансовой поддержке Президента РФ (НШ-3834.2008.3), РФФИ (№ 08-03-00790), Президиума РАН (коорд. В.А. Тартаковский), ОХНМ-1, ОХНМ-4 и ОХНМ-10.

Литература

1. Yu. N. Bubnov, N.Yu. Kuznetsov, M. E. Gurskii, A. L. Semenova, G. D. Kolomnikova, and T. V. Potapova, *Pure Appl. Chem.*, **2006**, 78, 1357.
2. М.Е. Гурский, С.Ю. Ердяков, Т.В. Потапова, Ю.Н. Бубнов, *Изв. АН, Сер. хим.*, **2008**, 788.
3. N.Yu. Kuznetsov, G.D. Kolomnikova, V.N. Khrustalev, D.G. Golovanov, Yu.N. Bubnov, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 5647.

Кислотнокатализируемые внутримолекулярные рециклизации фуранов в синтезе гетероциклов

Бутин А.В.

НИИ ХГС Кубанского государственного технологического университета, ул. Московская, д.2,
Краснодар, 350072, Россия; e-mail: alexander_butin@mail.ru

Способность фурана легко вступать в реакции циклоприсоединения, подвергаться раскрытию кольца и давать при этом 1,4-дикетоны, разнообразие продуктов его окисления ставят его на одну из лидирующих позиций среди всех пятичленных ароматических гетероциклов. Действительно синтетический потенциал фурановых соединений велик и разнообразен. Так, на пример, 1,4-дикарбонильные соединения, полученные на основе фурановых производных, широко используются в синтезе циклопентенонов – основных структурных фрагментов простогландинов. Легкость раскрытия фуранового цикла делает возможным синтез на его основе других гетероциклических соединений – пирролов, тиюфенов и селенофенов. Окислительная рециклизация производных фурфурилового спирта и фурфуриламина имеет неограниченное значение для синтеза сахаров и их аза-аналогов. Внутримолекулярные реакции циклоприсоединения в ряду фурановых веществ плодотворно используются в синтезе природных алкалоидов и их аналогов.

В этом смысле фуран можно рассматривать как некую «функциональную группу», а способность фурана легко вступать в реакции электрофильного замещения облегчает во многих случаях введение его в тот или иной субстрат.

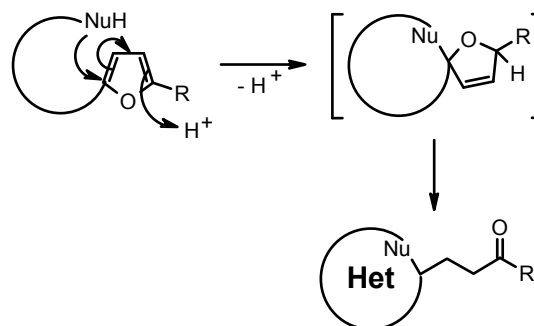
Не смотря на такое разнообразие реакционной способности фурановых соединений, в литературе практически отсутствуют сведения об их внутримолекулярных рециклизациях в присутствии кислых катализаторов. Исследование этих реакций, вероятно, сдерживалось всем известным мифом о высокой ацидофобности фурана.

На протяжении нескольких лет в нашей группе проводятся систематические исследования подобного типа реакций, в

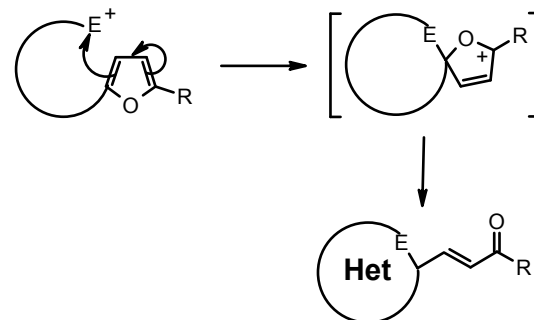
большинстве из которых фурановый цикл на первой стадии превращения можно рассматривать в качестве эквивалента карбонильной функции.

Изучаемые нами реакции можно разделить на два основных типа:

а) формально гидролитическая рециклизация, протекающая через протонирование фурана и последующую внутримолекулярную атаку нуклеофилом;



б) окислительная рециклизация, являющаяся результатом внутримолекулярной электрофильной атаки по фурановому циклу.



В докладе будет уделено внимание влиянию условий проведения реакций и структуры исходных соединений на протекание тех или иных превращений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 07-03-00352), министерства образования и науки РФ (проект № 2.1.1/4628) и фирмы Bayer HealthCare AG (Германия).

Алифатические нитросоединения. Новые возможности использования в синтезе гетероциклических систем.

Иоффе С.Л.

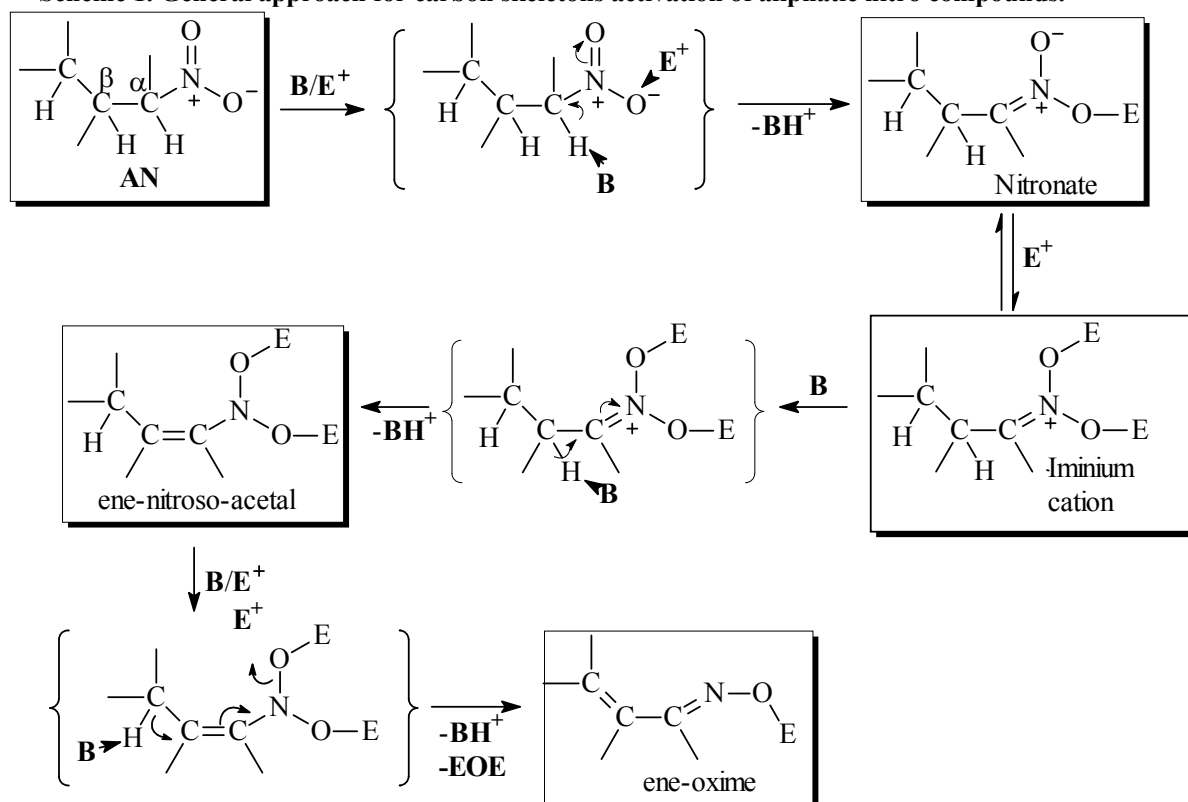
Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН, г. Ленинский пр., 47, Москва, 119991, Россия, e-mail iof@ioc.ac.ru

Недавно нами предложен общий подход к активации углеродного скелета алифатических нитросоединений (АН) с помощью их силилирования (Схема 1) [1].

Силилирование АН – это своеобраз-

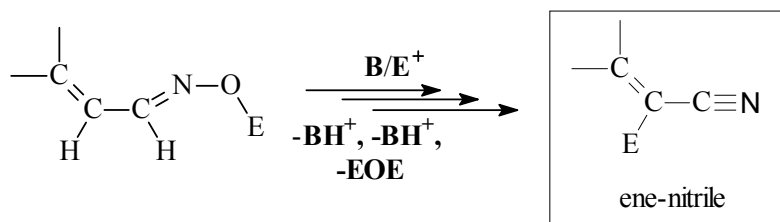
ный редокс-процесс, в котором постепенное восстановление нитрогруппы сопровождается одновременным окислением углеродного скелета АН, а силилирующий агент EX/V является медиатором.

Scheme 1. General approach for carbon skeletons activation of aliphatic nitro compounds.



B/EX - silylating agent; B - amine; E - trialkylsilyl; X - CF₃SO₃, Br, Cl

For primary AN:



В ходе силилирования происходит ряд реакций присоединения, элиминирования, перегруппировок и таутомерных превращений интермедиатов.

Промежуточными продуктами процесса в зависимости от его условий и от

природы АН являются производные, представленные на Схемах 1 и 2. Эти соединения, а также иминиевые катионы (Схема 1) могут быть перехвачены различными агентами.

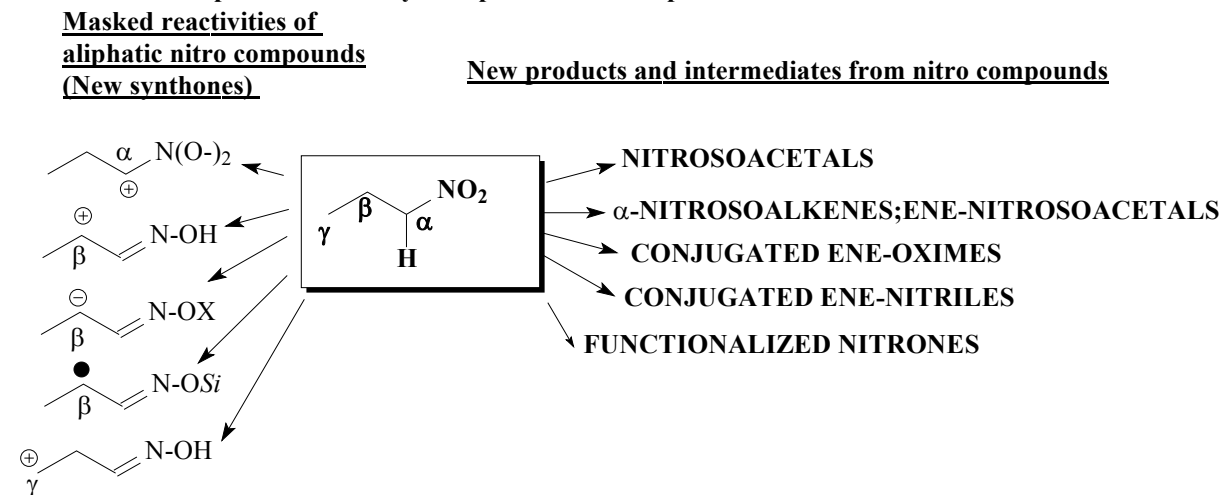
Рассматриваемый процесс по своей

сложности и многообразие превращений не имеет аналогий в органической химии и существенно расширяет возможности использования АН в направленном органическом синтезе (Схема 2). Синтез гетероциклов не является конкретной задачей разработанного процесса. Однако предлагаемая стратегия может быть успешно использована для

синтезов целого ряда гетероциклических систем, некоторые из которых ранее вообще не были известны, а другие обладают заведомой биологической активностью (Схема 3).

Основные предложенные схемы синтеза гетероциклических производных будут подробно проиллюстрированы в докладе.

Scheme 2. New aspects of reactivity of aliphatic nitro compounds.



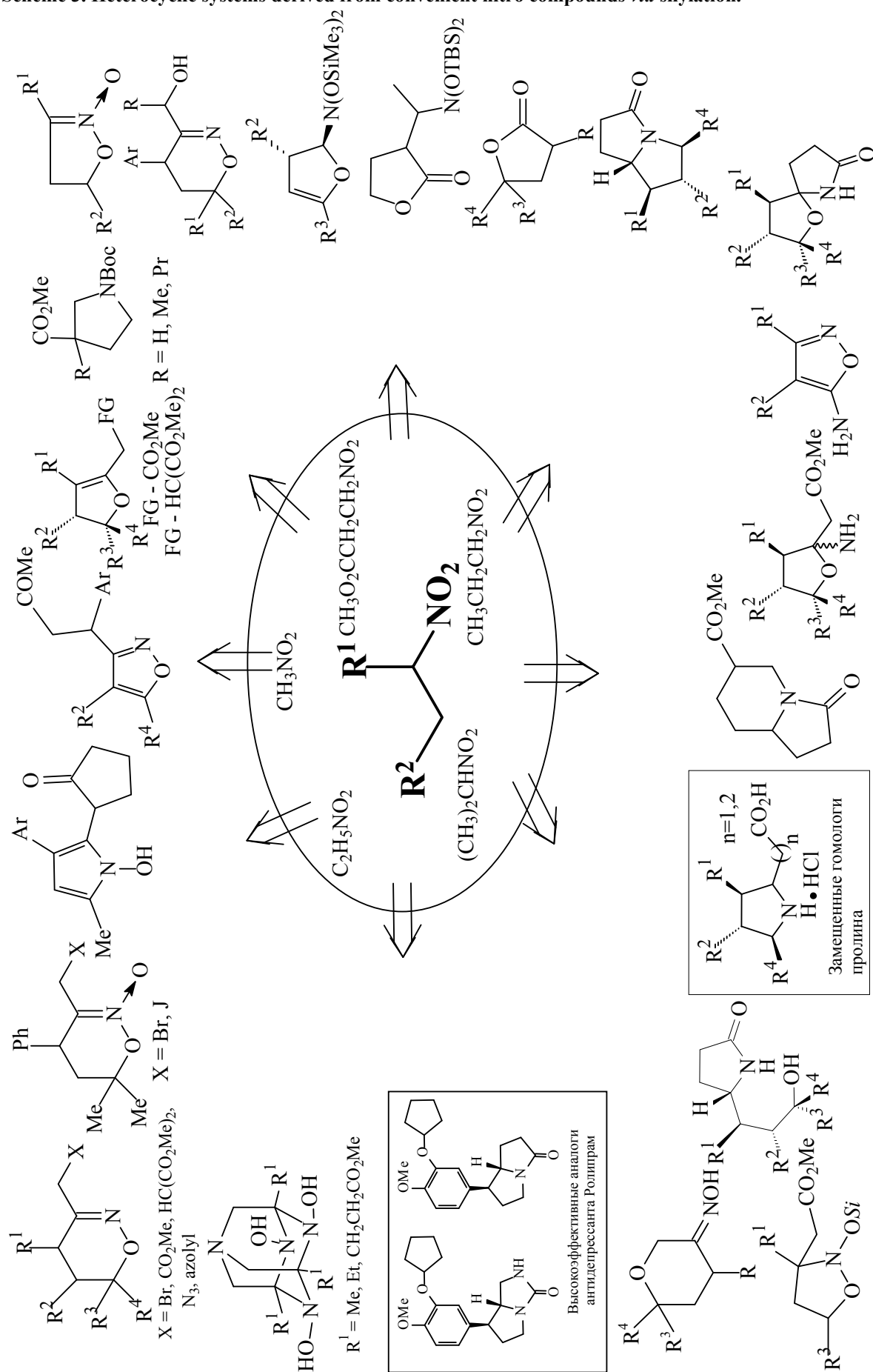
Литература

1. S.L.Ioffe, H.Feuer (Ed.) "Silylation of nitro compounds as a process" in book "Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis", J. Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 2007, pp 604 – 747.

Работа выполнена в научно-образовательном центре ИОХ РАН

(лаборатория акад. В.А. Тартаковско-го) и Московского химического лица при участии В.М. Даниленко, И.М. Ляпкало, А.Д. Дильмана, А.А. Тишкова, А.В. Лесива, В.О. Смирнова, А.Ю. Сухорукова, Ю.А. Стреленко, Ю.А. Хомутовой и группы студентов ВХК РАН.

Scheme 3. Heterocyclic systems derived from convenient nitro compounds *via* silylation.



Методы синтеза спиросочлененных азолов и азинов

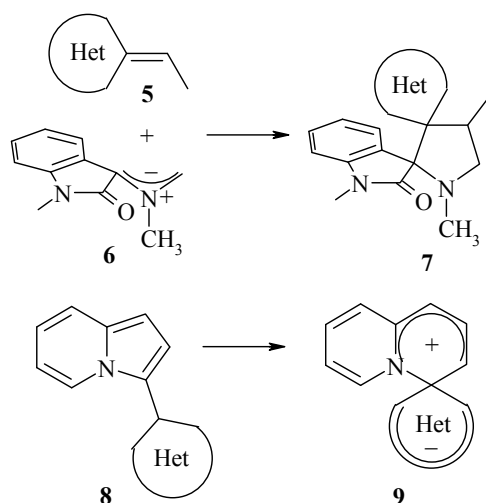
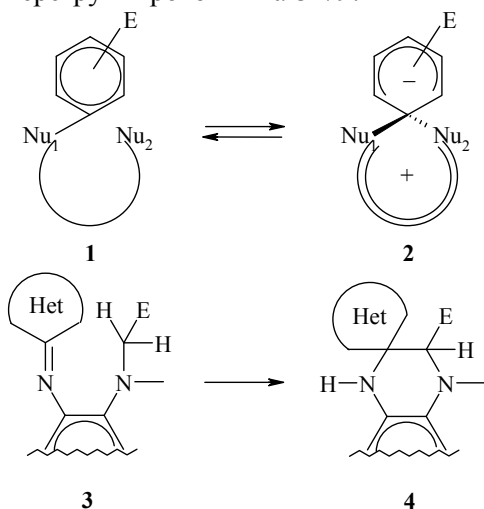
Курбатов С.В.

Южный федеральный университет, ул. Зорге, 7,
Ростов-на-Дону, 344090, Россия e-mail: kurbatov@rsu.ru

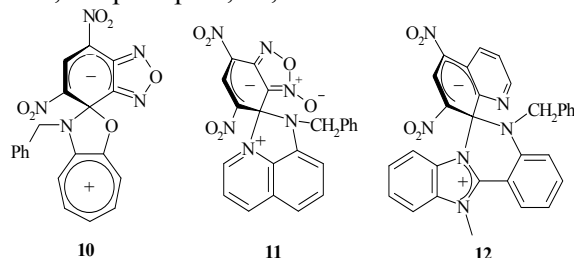
Развитие методов синтеза спиросочлененных гетероциклических соединений мотивируется достижением двух основных целей. Первая. Создание бистабильных молекулярных систем, способных существовать в двух термодинамически устойчивых изомерных формах, существенно различающихся своими физико-химическими характеристиками. Обратимые перегруппировки между открытоцепной и спироциклической формами индуцируемые внешним воздействием (фото-, термо-, сольвато-, электрохромизм) могут найти применение в молекулярной электронике и фотонике [1].

Вторая. Spiрогетероциклические структурные фрагменты широко распространены в природных соединениях, проявляющих выраженную биологическую активность (алкалоиды, гинколиды, *marine compounds*). Жесткая пространственная организация скелета синтетических спирогетероциклов повышает их потенциальную комплементарность трехмерным сайтам связывания биомолекул (рецепторы, ферменты, ионные каналы) [2, 3].

Основными методами, применявшимися нами для синтеза спирогетероциклических структур, являются внутримолекулярное нуклеофильное замещение $1 \rightarrow 2$ и присоединение $3 \rightarrow 4$, $[3+2]$ диполярное циклоприсоединение $5+6 \rightarrow 7$, а также различные варианты перегруппировок типа $8 \rightarrow 9$.



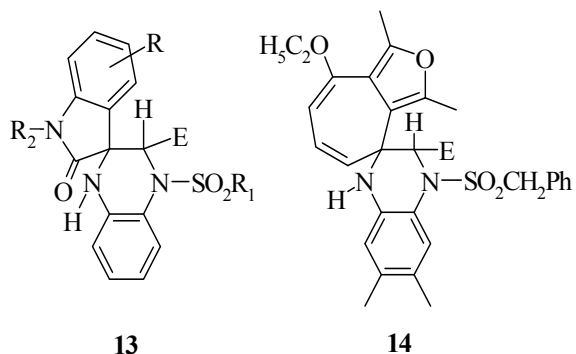
Использование в качестве электроноакцепторных фрагментов суперэлектрофильных нитроариллов существенно расширило круг препаративно выделяемых биполярных спироциклических σ -комплексов, являющихся интермедиатами внутримолекулярного нуклеофильного ароматического замещения, например **10**, **11**, **12**.



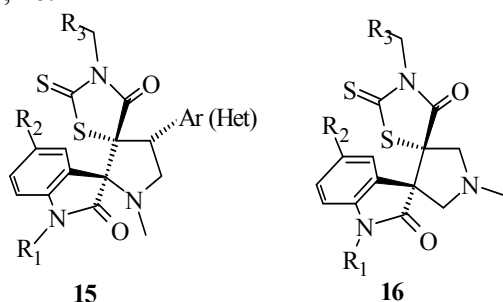
Введение диастереотопной метиленовой группы в ближайшее окружение стереогенного спироуглеродного центра позволило с помощью метода динамического ЯМР определить кинетические и активационные параметры $R \rightleftharpoons S$ энантиомеризации без предварительного разделения энантиомеров. На основе полученных данных установлены факторы, управляющие кинетической стабильностью спироциклических форм и сформулированы рациональные подходы к дизайну новых биполярных спироциклических σ -комплексов Мейзенгеймеровского типа.

Известные методы получения окса-, тиа- и диазинов сводятся к образованию на заключительной стадии связи углерод-

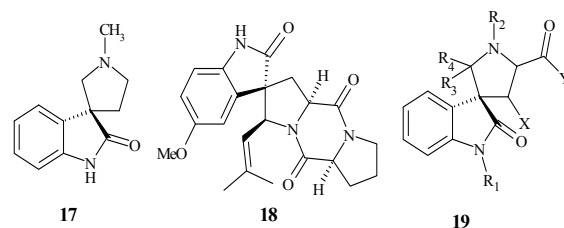
гетероатом. Разработанный нами новый метод синтеза спироциклов типа **3**→**4** состоит в формировании новой углерод-углеродной связи. Таким образом синтезированы производные оксиндола и фуротропона **13**, **14**.



Используя в качестве диполярофилов ранее не описанные бензилиденновые, либо изатилиденновые производные роданинов, а в качестве 1,3-диполей – азометин-илиды, генерируемые *in situ* из саркозина и карбонильного соединения, синтезированы ряды бис-спироциклических производных типа **15**, **16**.



Механизм реакции установлен методами квантовой химии, а пространственное строение доказано методом РСА. Соединения **16** содержат оксиндолопирролидиновый фрагмент, входящий в состав природных алкалоидов *horsfiline* **17**, *spirotryprostatin A* **18** и группы алкалоидов лианы *Uncaria tomentosa* **19**.



Взаимодействие индолизинов различного строения с хлординитробензофуросаном приводит путем S_NAr-S_EAr к диарилам типа **8**, быстро рециклизирующим в бетаины хинолизины типа **9**. Это первый пример спиро- σ -комплекса, содержащего три атома углерода в спироузле [4].

Работа выполнена при финансовой поддержке российско-французского проекта PICS - РФФИ № 07-03-92173-НЦНИ_а и проекта РНП 2.2.1.1./2348.

Литература

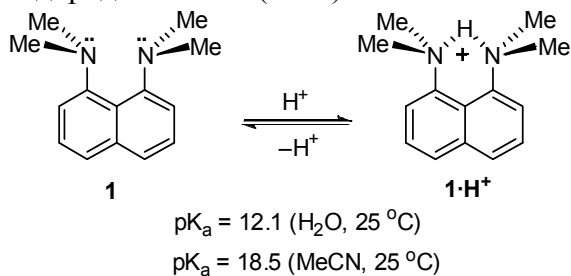
1. Minkin V.I. Photo-, Thermo-, Solvato-, and Electrochromic Spiroheterocyclic Compounds. *Chem. Rev.*, **104**, 2751-2776 (2004).
2. Sannigrahi M. Stereocontrolled Synthesis of Spirocyclics. *Tetrahedron*, **55**, 9007-9071 (1999).
3. Overman L. E., Rosen M. D. Total synthesis of (-)-spirotryprostatin B and three stereoisomers. *Angew. Chem.-Int. Edit.* **39**, 4596-4598 (2000).
4. Kurbatov S.V., Tatarov A.V., Minkin V.I., Goumont R., Terrier F. Ring opening and ring closure in an indolizine structure activated through S_NAr coupling with superelectrophilic 4,6-dinitrobenzofuroxan, an unusual intramolecular oxygen transfer from a N-oxide functionality. *Chem. Commun.*, 4279-4281 (2006).

Гетероциклические мотивы в химии "протонных губок"

Пожарский А.Ф., Озерянский В.А.

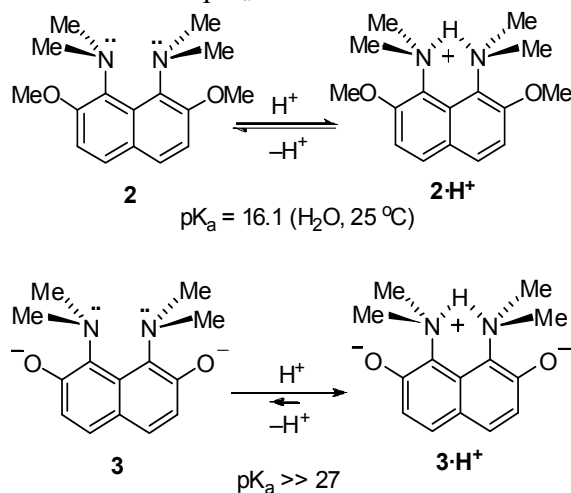
Южный федеральный университет, химический факультет,
ул. Зорге, 7, г. Ростов-на-Дону, 344090, Россия; e-mail: apozharskii@rsu.ru

"Протонными губками" называют нейтральные органические основания, обладающие высокой термодинамической и одновременно низкой кинетической основностью, то есть медленно присоединяющие и отщепляющие протон. Протонные губки малонуклеофильны и, кроме протона, они редко реагируют по основным центрам (как правило, это атомы азота) с другими кислотами Льюиса. Родоначальником протонных губок является 1,8-бис(диметиламино)нафталин (**1**). Причина его необычно высокой для ариламинов основности – сильная дестабилизация основания за счет отталкивания неподеленных электронных пар атомов азота, а также образование прочной и низкobarьерной внутримолекулярной водородной связи (ВВС) в катионе $1 \cdot \text{H}^+$.



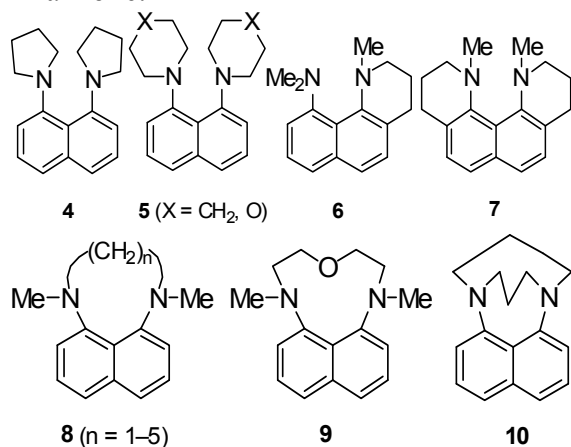
История протонных губок, насчитывающая уже около 40 лет, – это в значительной мере не прекращающиеся попытки создания все более сильных оснований, действующих в соответствии с рядом общих структурных принципов. Одна из первых идей в этом направлении заключалась во введении в *орто*-положения к группам NMe_2 электронодонорных и, по возможности, объемных заместителей. Предполагалось, что за счет пространственного эффекта «поддержки» и большего электростатического отталкивания это усилит дестабилизацию основания и приведет к увеличению pK_a . Эта идея была реализована в 2,7-диметокси-1,8-

бис(диметиламино)нафталине (**2**), величина pK_a которого оказалась на 4 порядка выше, чем у соединения **1**. Позже, однако, выяснилось, что не существует прямой связи между основностью протонных губок и объемом *орто*-заместителей. Так, 1,8-бис(диметиламино)-2,7-бис(триметилсилил)нафталин, несмотря на рекордное сближение атомов азота и увеличение прочности ВВС в его катионе, – более слабое основание, чем родоначальник ряда **1**. Долгое время соединение **2** оставалось рекордсменом по основности среди протонных губок. Однако недавно мы нашли, что 2,7-нафтидиолат **3** обладает настолько высокой основностью, что его N,N -водородный хелат $3 \cdot \text{H}^+$ не депротонируется даже гидридами щелочных металлов. Таким образом, известные в настоящее время протонные губки покрывают область основности в интервале 12–30 единиц pK_a .

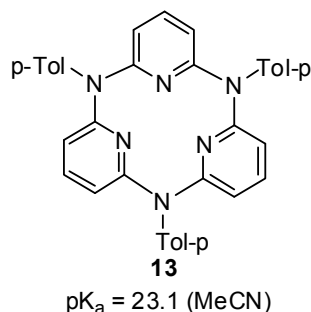
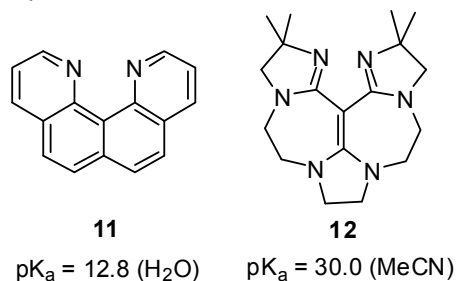


Предлагаемое сообщение посвящено семейству гетероциклических протонных губок. Их представителями в нафталиновом ряду являются, в частности, соединения **4–10**. При создании таких систем исходили из того, что вовлечение аминных атомов азота в гетерокольцо увеличит стереонаправленность неподе-

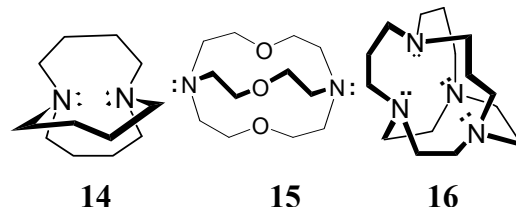
ленных электронных пар и вызовет, с одной стороны, дестабилизацию основания, а с другой, повысит прочность ВВС в катионе.



Наряду с протонными губками существует еще два структурно близких к ним класса гетероциклических оснований, не являющихся, строго говоря, протонными губками. В первый входят полядерные гетероциклы типа хино[7,8-*h*]хинолина **11**, основания Швезингера **12** или макроциклического трипиридина **13**. Несмотря на высокую основность, все они кинетически активны и проявляют достаточно высокую нуклеофильность.



Во вторую группу входят каркасные полиамины типа диазабиклоалканов **14**, криптанов **15** или адаманзанов **16**. Они настолько прочно удерживают протон в своей полости, что являются, скорее, протонными ловушками, чем губками.



В докладе обсуждаются основность, структурные и спектральные характеристики гетероциклических протонных губок. Будут также затронуты вопросы, связанные с их методами получения, реакционной способностью и практическим использованием.

Благодарность

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 08-03-00028).

Прямое этинилирование пирролов и индолов галогенацетиленами на активных поверхностях

Трофимов Б.А., Собенина Л.Н.

Иркутский институт химии им. А.Е.Фаворского Сибирского отделения Российской Академии наук, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1; e-mail: boris_trofimov@irioch.irk.ru

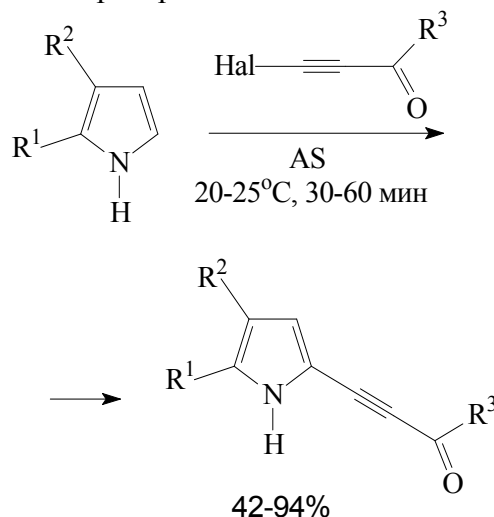
Региоселективная функционализация пирролов и индолов остается актуальной задачей в химии гетероциклических соединений, поскольку эти соединения являются структурными фрагментами многочисленных биологически активных природных веществ и фармацевтических препаратов. Особое внимание среди соединений пиррольного и индольного рядов привлекают их этинильные производные, благодаря богатой химии ацетиленовой функции. Значительные усилия направляются на разработку новых эффективных методов синтеза этинилпирролов и этинилиндов. Однако большинство известных методов С-этинилирования пирролов и индолов требуют либо галоген-, либо металлзамещенных пирролов или индолов.

Нами открыт принципиально новый метод прямого региоселективного введения ацетиленового заместителя в положение 2 пиррольного кольца или положение 3 индольного кольца, базирующийся на реакции пирролов или индолов с электронодефицитными галогенацетиленами на активных поверхностях, в качестве которых использованы MgO, CaO, ZnO, BaO, Al₂O₃, K₂CO₃.

Кросс-сочетание осуществляется в мягких условиях (комнатная температура, без растворителя и основания, в отсутствие медно-палладиевых каталитических систем) и, в отличие от известных методов С-этинилирования пиррольного или индольного колец, не требует их предварительной функционализации.

Мы продолжаем развивать и совершенствовать реакцию. При этом открываются ее новые возможности, что подтверждается синтезом большой серии ранее неизвестных этинилпирролов и

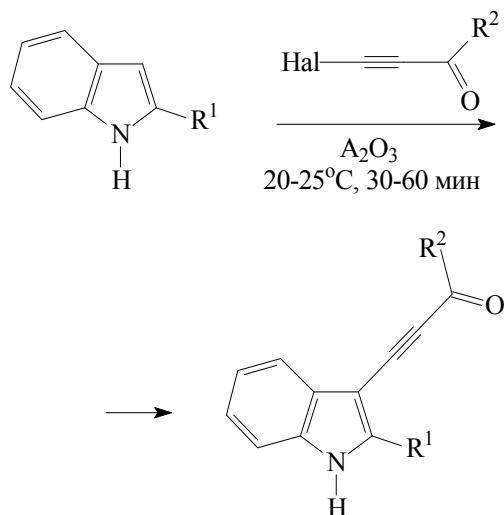
этинилиндов – перспективных базовых соединений для направленного дизайна биоактивных молекул и лекарственных препаратов.



AS = MgO, CaO, ZnO, BaO, Al₂O₃, K₂CO₃

R¹ = H, Alk, Ar; R² = H, Alk; R¹ - R² = (CH₂)₄;

R³ = OEt, Ph, 2-тиенил; Hal = Br, I



В докладе обобщаются следующие наиболее значимые результаты, полученные при исследовании кросс-сочетания пирролов и индолов с гало-

генацетиленами:

1. Реакция пирролов с галогенацетиленами на оксиде алюминия:
 - выделение и идентификация интермедиатов и продуктов параллельных реакций;
 - выяснение закономерностей влияния природы заместителей в пиррольном кольце, а также в ацетиленовой компоненте на соотношение и выход продуктов реакции;
 - этинилирование производных 4,5,6,7-тетрагидроиндола галопропиноатами;
 - этинилирование 1-винилпирролов;
 - этинилирование индолов.
2. Скрининг низкоосновных оксидов и солей металлов в качестве активных поверхностей для реализации реакции этинилирования пирролов.
3. Хемо- и региоселективное этинилирование производных 4,5,6,7-тетрагидроиндола на карбонате калия.
4. Исследование синтетического потенциала С-этинилпирролов и С-этинилиндолов
 - реакции нуклеофильного присоединения;
 - трициановинилирование этинильного фрагмента;
 - [2+2]-циклоприсоединение дихлордицианобензохинона. Перегруппировки циклоаддуктов.

Литература

1. Trofimov B.A., Stepanova Z.V., Sobenina L.N., Mikhaleva A.I., Ushakov I.A., *Tetrahedron Lett.*, 34, 6513 (2004).
2. Stepanova Z.V., Sobenina L.N., Mikhaleva A.I., Ushakov I.A., Elokhina V.N., Voronov V.K., Trofimov B.A., *Synthesis*, 2736 (2004).
3. Sobenina L.N., Demenev A.P., Mikhaleva A.I., Ushakov I.A., Vasil'tsov A.M., Ivanov A.V., Trofimov B.A., *Tetrahedron Lett.*, 47, 7139 (2006).
4. Трофимов Б.А., Собенина Л.Н., Степанова З.В., Деменев А.П., Михалева А.И., Ушаков И.А., Вакульская Т.И., Петрова О.В., *ЖОрХ*, 42, 1348 (2006).
5. Trofimov B.A., Sobenina L.N., Stepanova Z.V., Ushakov I.A., Petrova O.V., Tarasova O.A., Volkova K.A., Mikhaleva A.I., *Synthesis*, 447 (2007).
6. Trofimov B.A., Sobenina L.N., Demenev A.P., Stepanova Z.V., Petrova O.V., Ushakov I.A., Mikhaleva A.I. *Tetrahedron Lett.*, 48, 4661 (2007).
7. Trofimov B.A., Sobenina L.N., Stepanova Z.V., Vakul'skaya T.I., Kazheva O.N., Aleksandrov G.G., Dyachenko O.A., Mikhaleva A.I. *Tetrahedron*, 64, 5541 (2008).
8. Trofimov B.A., Sobenina L.N., Stepanova Z.V., Petrova O.V., Ushakov I.A., Mikhaleva A.I. *Tetrahedron Lett.*, 49, 3946 (2008).

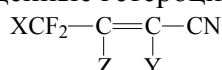
Высокоэлектрофильные полифторалкены как предшественники гетероциклических соединений

Чкаников Н.Д.

Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН,
119991, Москва, ул. Вавилова, 28, Россия, nchkan@ineos.ac.ru

Интенсивное развитие методов введения одного или нескольких атомов фтора в относительно сложные органические молекулы привело к созданию разнообразных биологически активных соединений, многие из которых широко используются в медицине и сельском хозяйстве. В настоящее время около 20% фармацевтических препаратов и более 30% средств защиты растений содержат атомы фтора. Для сравнения: число фторсодержащих лекарств в 1970 г. составляло лишь 2% от общего количества препаратов [1]. Основную часть фторсодержащих биологически активных соединений представляют гетероциклы, модифицированные атомом фтора или фторалкильными группами.

Разработке новых методов синтеза CF_2X -замещенных гетероциклов посвящены наши исследования. Результаты наших многолетних систематических исследований фторсодержащих цианоэтиленов, а также некоторые литературные данные показывали, что, используя структуру 4,4-дифторбутенонитрила, можно синтезировать разнообразные CF_2X -замещенные гетероциклы [2-9].



$\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{H}, \text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2, \text{ArO}, \text{ArS},$

(A)

При взаимодействии алкенов - производных 4,4-дифторбутенонитрила (A) с бифункциональными нуклеофильными реагентами происходит присоединение к двойной связи по Михаэлю с последующей гетероциклизацией с участием нитрильной группы. При этом возможно два альтернативных процесса, реализующихся при взаимодействии цианоэтиленов с бифункциональными нуклеофилами. Если молекула алкена содержит уходящую группу в β -положении к циано-

группе, например, галоген, происходит β -элиминирование. В результате таких реакций образуются, как правило, гетероароматические соединения. Если уходящая группа отсутствует, например, в случае 1,1-дициано-2,2-бис(трифторметил)этилена, то образуются производные дигидрогетероциклов. Циклизации, приводящие к ароматическим продуктам, хорошо известны. Примером превращений такого рода служит, например, химия тетрацианоэтилена. Что же касается синтеза подобных дигидрогетероциклов, то эти превращения разработаны нами и прямых аналогий в литературе не имеют. Этим методом получены новые фторсодержащие производные 1,3-дигидропиразола, 1,4-дигидропиридина, 4,5-дигидропиразоло[1,5-а]пиридина, 4,7-дигидропиразоло[3,4-б]-пиридина, 1,4-дигидропирано[2,3-с]пиразола, 2H-пиридо[1,2-а]пиридина и некоторых других гетероциклов. Наиболее интересным примером циклизации фторсодержащих цианоэтиленов является обнаруженная нами трехкомпонентная реакция ариламинов, кетонов и цианоэтиленов, приводящая к производным 1-арил-1,4-дигидропиридина (Схема 1):

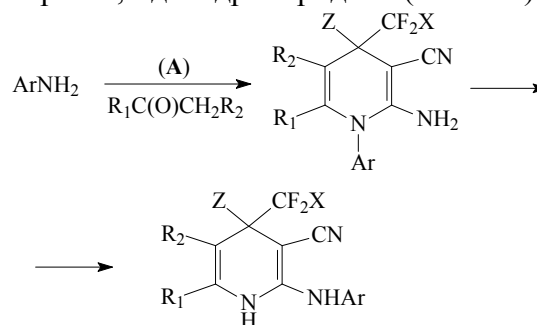


Схема 1

В этом случае алкилированию с последующей циклизацией подвергается енамин, находящийся в равновесии с генерируемым *in situ* основанием Шиффа. Недавно нами показано, что в присутствии кислот производные 1-арил-2-

амино-1,4-дигидропиридина способны изомеризоваться в 2-ариламино-1,4-дигидропиридины. Таким образом удастся получить две большие группы гетероциклов различной природы, модифицированных заместителями CF_2X , где $\text{X}=\text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{H}, \text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2, \text{ArO}, \text{ArS}$, которые содержат функциональные группы в различных положениях цикла. Учитывая то обстоятельство, что наличие вицинальных амино- и цианогрупп позволяет достраивать гетероциклы, количество новых соединений, которые могут быть получены с использованием разработанных подходов, практически бесконечно.

Цианоэтилены - не единственный изученный нами класс высокоэлектрофильных алкенов. Например, 3,3,3-трифторнитропропан был использован в синтезе фторсодержащих β -карболинов. Было известно, что индол в мягких условиях алкилируется 3,3,3-трифторнитропропаном (**Б**) по положению 3. Продукт этой реакции использован в качестве исходного материала в синтезах фторсодержащих карболинов [10]. Восстановление исходного нитросоединения привело к 2-(трифторметил)триптамину, который интересен как новый аналог одного из ключевых метаболитов и, кроме того, является удобным исходным соединением в синтезах новых биологически активных соединений, например, производных β -карболина (Схема 2):

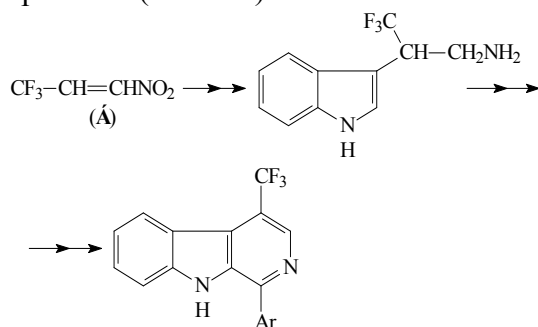


Схема 2

Получение карболинов осуществлено по стандартной схеме через амиды, их циклизацию и дегидрирование.

Изучение биологической активности синтезированных соединений показало, что некоторые из них обладают высокой цитостатической активностью на опухолевых клетках. В ряде случаев активность связана с ингибированием протеинкиназ, регулирующих пролиферацию клеток.

Литература

1. Thayer A.M., Chemical&Engineering News, 23 (84) 15-24 (2006).
2. Фокин А.В., Тютин В.Ю., Чкаников Н.Д., Усп. химии, 61(8), 1395-1421 (1992).
3. Тютин В.Ю., Чкаников Н.Д., Нестеров В.Н., Антипин М.Ю., Стручков Ю.Т., Коломиец А.Ф., Фокин А.В., Изв. АН СССР, Сер. хим., 3, 552-559 (1993).
4. Golubev A.S. Pasternak P.V. Shidlovskii A.F. Savel'eva L.N. Averkiev, B.B. Nesterov V.N. Antipin M.Yu. Peregudov A.S., Chkanikov N.D., J. Fluor. Chem., 1(114), 63-74, (2002).
5. Шидловский А.Ф., Аверкиев Б.Б., Перегудов А.С., Антипин М.Ю., Чкаников Н.Д., Изв. АН СССР, Сер. хим., 9, 1977-1986 (2004).
6. Pasternak P.V., Averkiev B.B., Antipin M.Yu., Peregudov A.S., Chkanikov N.D., J. Fluor. Chem., 12(125), 1853-1864, (2002).
7. Shidlovskii A.F., Mukhanov V.I., Golubev A.S., Peregudov A.S., Chkanikov N.D., Mendelev Comm., 3(16), 175-177, (2006).
8. Пастернак П.В., Дяченко В.И., Старикова З.А., Перегудов А.С., Антипин М.Ю., Чкаников Н.Д., Изв. АН СССР, Сер. хим., 7, 1259-1260 (2006).
9. Шидловский А.Ф., Перегудов А.С., Булычев Ю.Н., Чкаников Н.Д., Хим.-Фарм. журнал, в печати, (2008).
10. Pavlova Y.E., Gusev D.V., A. S. Peregudov A. S., Chkanikov N.D., Mendelev Comm., 3(16), 177-178, (2006).

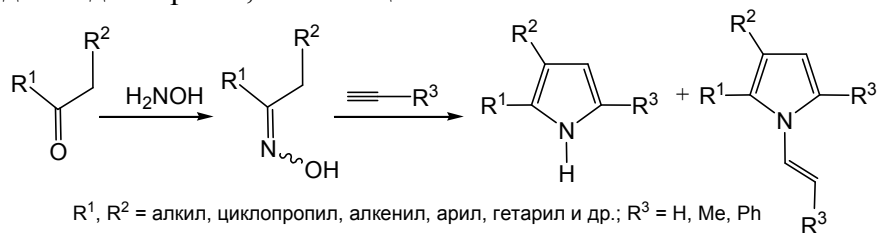
Пирролы из кетонов и ацетилена: новые возможности реакции Трофимова

Шмидт Е.Ю.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, ул. Фаворского, 1,
Иркутск, 664033, Россия e-mail: LSCHMIDT@irioch.irk.ru

Синтез пирролов из кетонов и ацетиленов (через кетоксимы) в присутствии суперосновных систем типа MOH (M = Li, Na, K, Cs) – диметилсульфоксид в последние годы получает все более широкое распространение, так как реализуется с использованием доступных исходных веществ и катализаторов в сравнительно мягких условиях (80-120 °C) и позволяет вводить в пиррольное ядро различные алкильные, циклопропильные, арильные и алкенильные заместители. В большинстве случаев ацетилен может быть заменен на его еще более доступные синтетические эквиваленты – винилхлорид и дихлорэтан, что еще

больше расширяет препаративный потенциал синтеза [1]. Эта реакция (которая сейчас цитируется в энциклопедиях [2], монографиях [3] и учебниках [4] как реакция Трофимова) открыла путь к ранее недоступным пирролам, конденсированным с макро- и гетероциклами, а также связанным с другими гетероциклическими системами, например, фурил-, тиенил-, пиридил-, индолил-, карбазолил- и бензимидазолилпирролам. Реакция дает возможность получать (при избытке ацетилена) из тех же реагентов сразу *N*-винилпирролы, ранее практически неизвестные.



Реакция продолжает развиваться, открываются ее новые возможности. В докладе обсуждаются следующие наиболее значимые результаты развития реакции, полученные за последние десять лет:

1. Однореакторный синтез пирролов и *N*-винилпирролов непосредственно из кетонов и ацетилена.

2. Метилацетилен и фенилацетилен в синтезе пирролов.

3. Пирролы из стерически затрудненных алкиларилкетонсв.

4. Адамантилпирролы из ацилаадамантанов.

5. Циклофанилпирролы из ацилциклофанов.

6. Индолилпирролы и δ -карболины из ацилиндолов.

7. Бензофуранил- и бензотиенилпирролы из ацилбензофуранов и ацилбензо-

тиофенов.

8. Пирроло-стероидные ансамбли и пирролы, конденсированные со стероидными системами, из кетостероидов.

9. Дипирролы из ациклических и циклических diketонсв.

10. Дипирролы, разделенные ариленовыми и гетероариленовыми системами, из диациларенов и диацилгетаренов.

Литература

1. Трофимов Б.А., Михалева А.И. *N*-Винилпирролы, Новосибирск, 1984.
2. Tedeschi R.J. Acetylene. In: *Encyclopedia of Physical Science and Technology*. San Diego, 1992. P.27.
3. Bean G.P. In: *The Synthesis of 1H-Pyrroles. Part. 1*. New York, 1990. P. 105.
4. Пожарский А.Ф., Анисимова В.А., Цупак Е.Б. *Практические работы по химии гетероциклов*. Ростов, 1988. С 9.

Heterocycles as biologically potent agents

A. Geronikaki^a, I. Argyropoulou^a, A. Hazim^a, Ph. Eleftheriou^b, N. Bennamane^c, B. Nedjar-Kolli^c

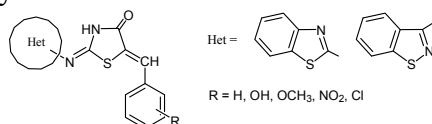
^aSchool of Pharmacy, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki 54124, Greece

^bDepartment of Medical Laboratory Studies, Alexandrion Technological Educational Institute of Thessaloniki, Greece. ^cLaboratory of applied organic chemistry, University of Sciences and Technology "Houari Boumédiène", Algiers, Algeria

Introduction: Heterocycles have been broadly used in drug design as potent reagents for the treatment of many disorders. Existence of heteroatoms in the relatively rigid cyclic structures of the molecules enables appropriate interaction with enzymes and proteins which constitute the drug targets.

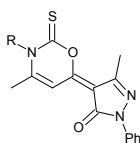
Our team has been working for some years on the design, synthesis and biological evaluation of various heterocycles, mainly thiazolyl and pyrazolyl derivatives, as potent anti-inflammatory, antimicrobial, antitumor or antidiabetic agents.

Various thiazole and thiazolidinone derivatives, synthesised by our team have been found to have LOX inhibitory action. Recently, a number of 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones were evaluated for dual COX/LOX inhibitory action [1]. In an effort to produce compounds with improved properties, a number of benzothiazolimino – 5 – aryliden – 4 – thiazolidinone derivatives were synthesized and evaluated for their action.



All compounds had improved action compared to the 2- thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinone analogues.

Moreover a number of novel pyrazole derivatives were recently evaluated by our team for dual COX/LOX inhibitory action with good results.



For the determination of LOX inhibitory activity, different concentrations of the tested compounds, dissolved in DMSO, were incubated at 28°C with 0.1 mM sodium linoleate and 1000 U of soybean lipoxygenase in a total volume of 1 ml. The conversion of sodium linoleate to 13-hydroperoxylinoleic acid at 234 nm was recorded and compared with nordihydroguaric acid an appropriate standard inhibitor. Docking studies were performed in order to analyse the mode of bind-

ing of different derivatives.

On the other hand, during the last decade, protein kinases and phosphatases have been extensively studied and members of both enzyme families have been proved to be related with various diseases.

Interaction of insulin with its receptor results in the phosphorylation of three tyrosine residues of the receptor. This is the first step of a cascade of sequential events causing glucose uptake. PTP1B is a protein tyrosine phosphatase that terminates this cascade by dephosphorylating insulin receptor. Thus, PTP1B inhibition, resulting in prolonged maintenance of the phosphorylated state, enhances insulin effect. Consequently, effective and selective PTP1B inhibitors can be potent drugs for the treatment of type 2 diabetes and obesity.

SHP-2 is one of the classical non-transmembrane PTPs. A mutation in the gene, making SHP-2 continuously active results in Noonan syndrome, a developmental disorder that may lead to a higher risk for certain cancers, such as juvenile myelomonocytic leukaemia. SHP-2 selective inhibitors may be potent drugs for the treatment of Noonan Syndrome patients.

Two novel series of thiazolidinone derivatives, synthesised by our team, have been found to exhibit PTP1B or SHP-2 inhibitory action

All inhibitory actions were tested using human recombinant phosphatases. In all cases p-nitro-phenyl-phosphate was used as substrate.

References

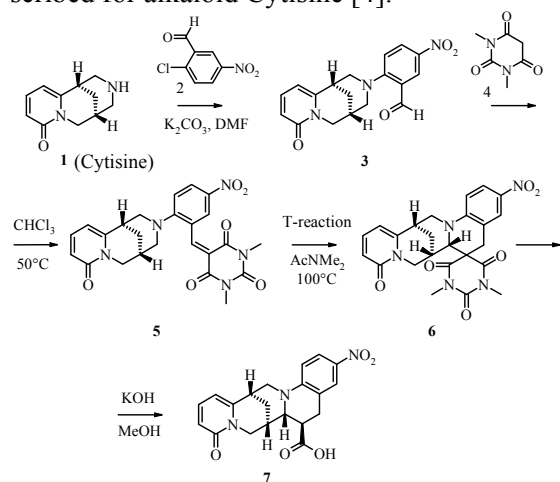
- [1] Athina A. Geronikaki, Alexey A. Lagunin, Dimitra I. Hadjipavlou-Litina, Phaedra T. Eleftheriou, Dmitrii A. Filimonov, Vladimir V. Poroikov, Intekhab Alam, Anil K. Saxena (2008) *J. Med. Chem.* **51**, 1601-1609.
- [2] Hadjipavlou-Litina, D., Geronikaki, A., Mgonzo, R. and Doytchinova, I. (1999). *Drug Develop. Res.* **48**:53–60.

T-reactions in modification of alkaloids

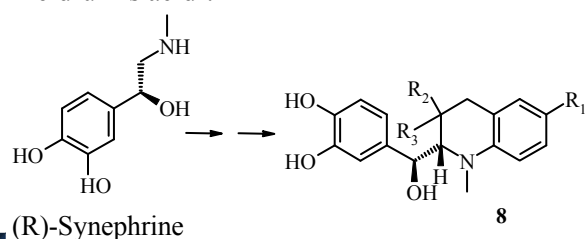
Kartsev V.G.

InterBioScreen Ltd., PO Box 218, Moscow, 119019 Russia, screen@ibscreen.chg.ru

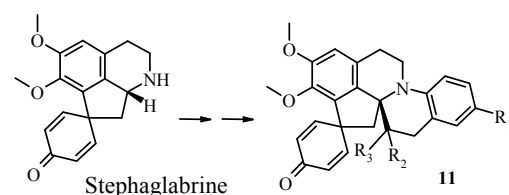
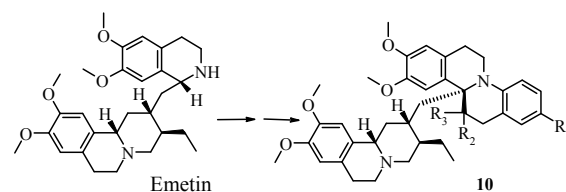
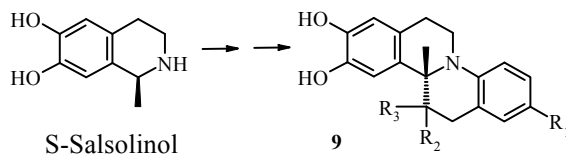
In this lecture the recent results of InterBioScreen' project on modification of natural products via T-reactions [1,2] are reported. High regio- and stereoselectivity of T-reactions [3] allowed us to perform stereo-controlled transformation of a number of alkaloids containing a secondary amino-group. The scheme below shows T-transformation we recently described for alkaloid Cytisine [4]:



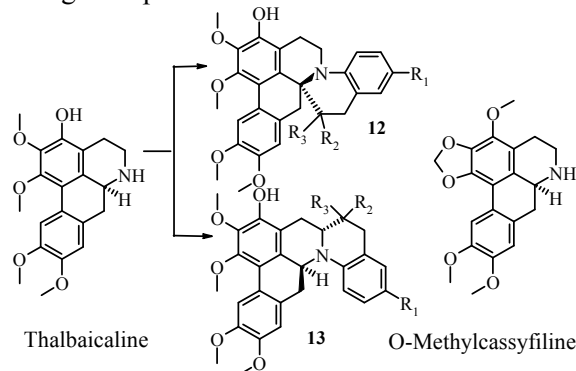
Under the same conditions the chiral alkaloids of catecholamine group such as R-Synephrine, R-Adrenaline and ψ -Ephedrine were transformed into T-aldehydes (like 3) which formed T-adducts of the type 8 with N,N-dimethylbarbituric acid and dimethyl-Meldrum's acid¹:



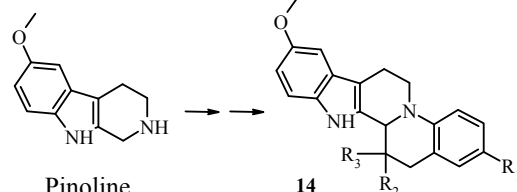
Isoquinoline alkaloids S-Salsolinol, Heliamine, Salsoline, Salsolidine [5], Emetine Norlaudanosoline and Stephaglabrine also formed the adducts with regio/stereoselective heterocyclization into systems of type 9, 10 and 11 respectively:



In the case of aporphine alkaloids Thalbaicaline and O-Methylcassyfile, some amount of "atypical" spirocyclic products 13 were isolated along with predominant T-adducts 12 :

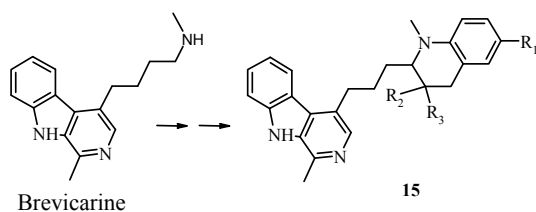


T-spirocyclizations of carboline alkaloid derivatives led to quino[2,1-a]β-carbolines 14:

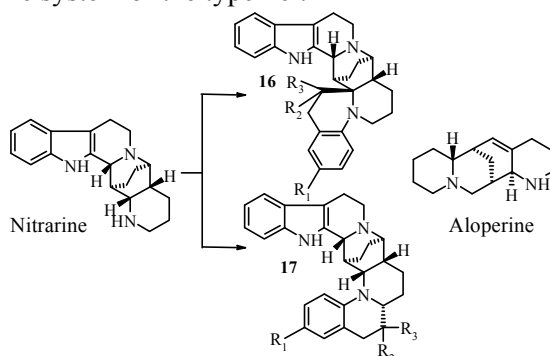


The final products of alkaloid Brevicarine T-transformation were tetrahydro-quinoline derivatives 15 which is common for linear secondary amines [3]:

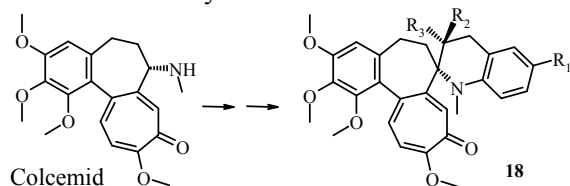
¹ Hereinafter R₁=H, NO₂; R₂+R₃ = fragments of N,N-dimethylbarbituric and dimethyl-Meldrum's acids.



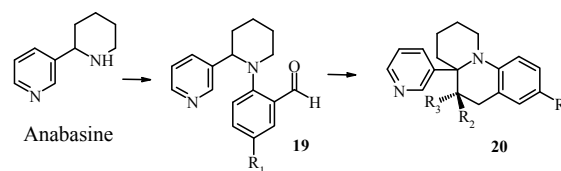
The same type of regioselective heterocyclization was found for alkaloid JPR07-H (1,2,3,4-Tetrahydro-beta-carboline-3-carbonic acid) and for imidazo[4,5-*c*]pyridine alkaloid group Spinacine, Spinaceamine. However alkaloids Nitrarine and Aloperine with steric hinderances at *sec.* amino groups were found to produce two T-adducts with predominant amount of polycyclic system of the type **16** :



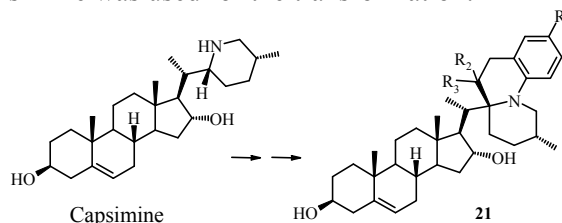
Antineoplastic alkaloid Colcemid was transformed into T-aldehyde by interaction with 2-fluoro-5-nitrobenzaldehyde and studied in T-reaction with the mentioned CH-acids. The expected regio/sterically pure T-adducts were isolated in 20-25% yields:



Aldehyde **19** obtained from racemic alkaloid Anabasine, regioselectively formed T-products **20** in low yields:



Only traces (~5-8%) of spirocyclic T-adducts (**21**) were obtained when alkaloid Capsimine was used for the transformation:



Almost all T-adducts discussed represent the new classes of heterocyclic systems. The results of virtual screening of the described alkaloid-based T-products against several key targets are discussed in the lecture.

1. Krasnov K.A., Kartsev V.G., Khrustalev V.N., *Mendeev. Comm.* **2006** (1), p.52.

2. Krasnov K.A., Kartsev V.G., *Zh. Org. Khim.* **2005** 41 (6), p.920

3. Krasnov K.A., Kartsev V.G., in *Nitrogen-Containing Heterocycles*, Ed. Kartsev V.G., Moscow: ICSPF Press, **2006**, vol.1, p. 76.

4. Krasnov K.A., Kartsev V.G., in *Nitrogen-Containing Heterocycles*, Ed. Kartsev V.G., Moscow: ICSPF Press, **2006**, vol.2, p. 328.

5. Krasnov K.A., Kartsev V.G., in *Nitrogen-Containing Heterocycles*, Ed. Kartsev V.G., Moscow: ICSPF Press, **2006**, vol.2, p. 345.

Efficient Assembly of Medium and Large Heterocycles via a Highly Diastereoselective Formal Nucleophilic Substitution of Bromocyclopropanes

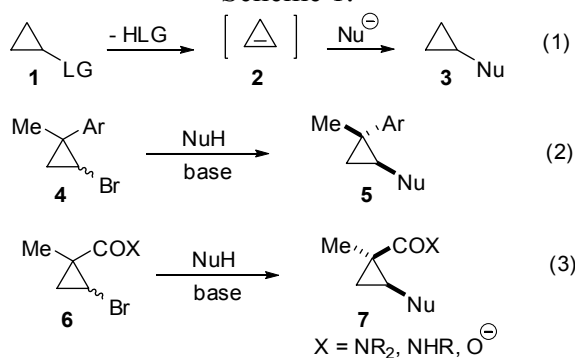
Michael Rubin, Marina Rubina, Bassam K. Alnasleh, William M. Sherrill

Department of Chemistry, University of Kansas, and Center for Environmentally Beneficial Catalysis
1255 Wescoe Hall Drive, Lawrence, KS 66049, USA; e-mail: mrubin@ku.edu

Due to the unusual bond geometry and rigid framework, three-membered carbocycles represents a very attractive scaffold for drug design.¹ Thus, not surprisingly, the development of synthetic methodologies employing small cycles has been receiving significant attention over the past decade.²

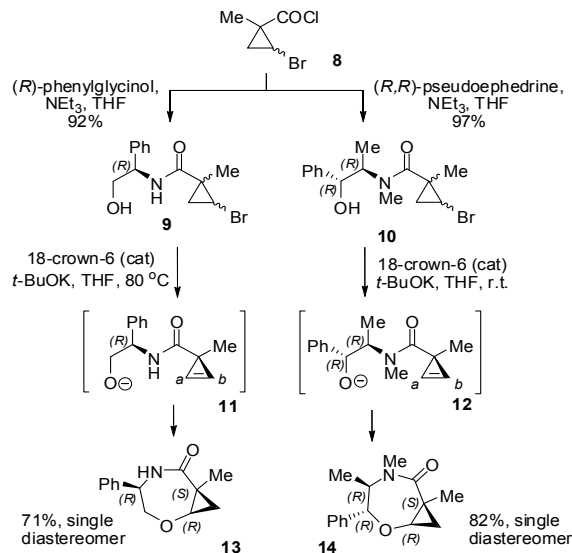
We have recently discovered a highly efficient formal substitution of the halogen atom in bromocyclopropanes **1** with various oxygen-, nitrogen-, and carbon-based nucleophiles. This reaction proceeds *via* a base-assisted E1cb elimination of HBr to produce a highly reactive cyclopropene intermediate **2**, which undergoes nucleophilic addition across the strained double bond (Scheme 1, eq 1).³ The selectivity of this diastereoconvergent transformation can be efficiently controlled by either steric (eq 2) or directing effects (eq 3), providing *trans*-(**5**) or *cis*-products (**7**), respectively.

Scheme 1.



Using this methodology, a highly diastereoselective synthesis of optically active cyclopropane-fused oxazepinone derivatives **13** and **14** has been achieved *via* an intramolecular addition of tethered chiral alcohols (Scheme 2).

Scheme 2.



A highly efficient three-step protocol involves acylation of amino alcohols with a racemic acyl chloride **8**; followed by a sequential dehydrobromination of the obtained diastereomeric mixtures of amides **9** and **10**, and the intramolecular nucleophilic attack of the alkoxides in the cyclopropene intermediates **11** and **12**. Remarkably, the reaction exhibited perfect site selectivity: addition of the alkoxide occurred at only one of the diastereotopic sp^2 -carbon atoms (*a*), efficiently producing the corresponding oxazepinones **13** and **14** as sole products. The relative and absolute configuration of compound **13** was unambiguously confirmed by X-ray crystallography (Figure 1).

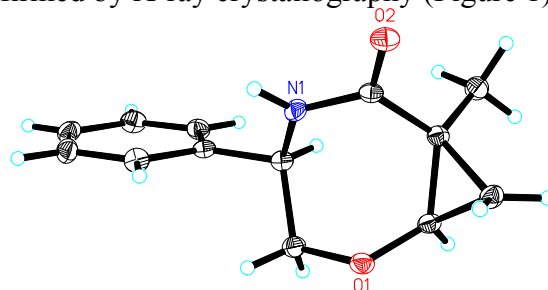
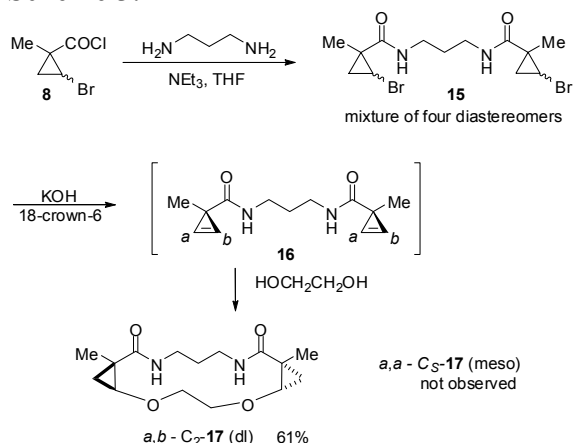


Figure 1. ORTEP drawing of **13**, showing 50% probability amplitude displacement ellipsoids. The asymmetric unit contains one $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ molecule.

Scheme 3.



Next, the synthetic approaches to macroheterocyclic systems *via* intramolecular cyclization have been explored (Scheme 3). Acylation of 1,3-propylenediamine with two equivalents of a diastereomeric mixture of acyl chloride **8** afforded a mixture of four diastereomeric tethered diamides **15**. Subsequent stereodegenerative base-assisted dehydrohalogenation provided a single strained intermediate **16**, which upon a highly site-selective two-fold nucleophilic attack by 1,2-ethandiol produced a C_2 -symmetric macrocycle **17** as a single product (Scheme 3).

In conclusion, a novel, stereoconvergent, formal nucleophilic substitution of bromocyclopropanes has been developed. The diastereoselectivity of this reaction can be efficiently controlled by either a steric or a directing effect. Employment of amino acid-derived chiral pronucleophiles allowed for the expeditious preparation of non-racemic cyclopropane-fused oxazepinones. A highly diastereoselective assembly of macroheterocyclic compounds has been demonstrated.

References:

- (1) See, for example: (a) Salaun, J.; Baird, M. S. *Curr. Med. Chem.* **1995**, *2*, 511-542. (b) Singh, A. K.; Prasad, J. S.; Delaney, E. *J. Asymm. Catal. Ind. Scale* **2004**, 335-348.
- (2) (a) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Synthesis* **2006**, 1221-1245. (b) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117-3179. (c) Marek, I.; Simaan, S.; Marsawa, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7361-7376.
- (3) Alnasleh, B. K.; Sherrill, W. M.; Rubina, M.; Rubin M. *Unpublished results*.

Реакции фурана с изотиоцианатной группой – новый путь к S,N-гетероциклам

Абаев В.Т.,^a Циунчик Ф.А.,^b Бутин А.В.^b

^aСеверо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, ул. Ватутина, д.46, Владикавказ, 362025, Россия; e-mail: hampazero@mail.ru

^bНИИ ХГС Кубанского государственного технологического университета, ул. Московская, д.2, Краснодар, 350072, Россия

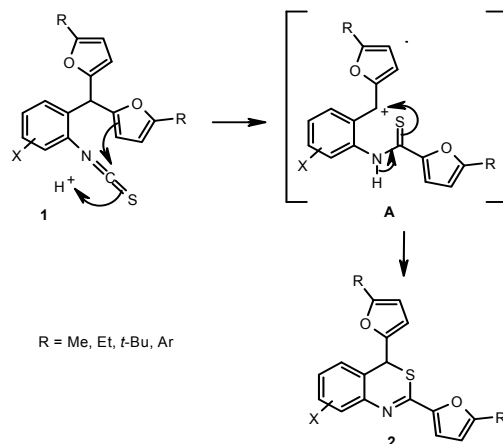
Хорошо известно, что изотиоцианаты в присутствии кислотных катализаторов вступают во взаимодействие с ароматическими и гетероциклическими соединениями по типу реакции Фриделя-Крафтса, давая тиамины [1]. При этом атом углерода изотиоцианатной группы выступает в роли электрофила по отношению к ароматическому циклу. Известны и внутримолекулярные реакции подобного типа для соединений, в которых изотиоцианатная группа связана с ароматическим или гетероциклическим кольцом углеродной цепью. В этом случае реакции протекают по пути внутримолекулярной циклизации [2]. Взаимодействия фуранового цикла с изотиоцианатной группой в условиях реакции Фриделя-Крафтса до наших работ описаны не были.

Продолжая изучение внутримолекулярных реакций фурановых соединений в присутствии кислотных катализаторов, нами были синтезированы производные фурана, в которых фурановый цикл отделён одним, двумя атомами углерода или связан непосредственно с 2-изотиоцианоарилом.

Еще в 1997 г. нами было показано, что при обработке 2-(ди-фурил-2)метиларилизотиоцианатов **1** хлорной кислотой происходит образование производных 2,4-дифурил-4*H*-3,1-бензотиазина **2** (Схема 1) [3]. Позднее мы нашли, что катализатором этого превращения может служить безводный AlCl_3 , а реакция может быть применена для тиафеновых аналогов [4]. Как нам представляется, активация изотиоциано-группы инициирует электрофильную атаку атомом углерода этой группы в α -положение фуранового цикла. Это, в свою очередь, приводит к разрыву углерод-углеродной связи, сопровождающегося миграцией одного из

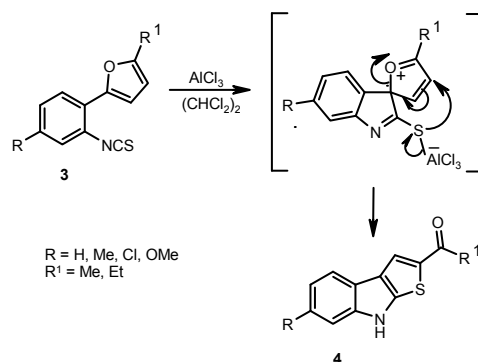
фурановых циклов и образованию карбокатиона **A**. Последующая нуклеофильная атака атомом серы тиаомидной группы по карбокатионному центру приводит к замыканию тиазинового кольца.

Схема 1



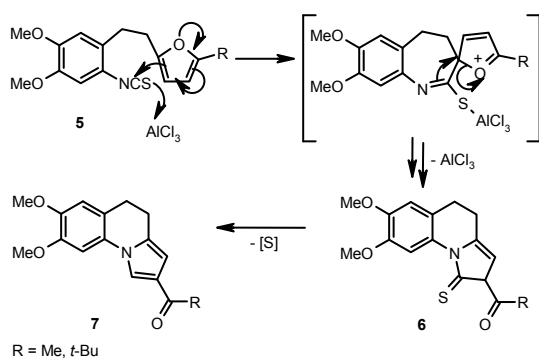
Совершенно иначе ведут себя 2-алкил-5-(изотиоцианоарил)фураны **3** при обработке безводным AlCl_3 . Реакция начинается с атаки по α -положению фуранового цикла электрофильным атомом углерода изотиоцианатной группы, активированной безводным AlCl_3 . После чего, вероятно, происходит электрофильное раскрытие фуранового цикла и последующая внутримолекулярная циклизация с участием атома серы, что приводит к мало описанным тиаено[2,3-*b*]индолам **4** (схема 2) [5].

Схема 2



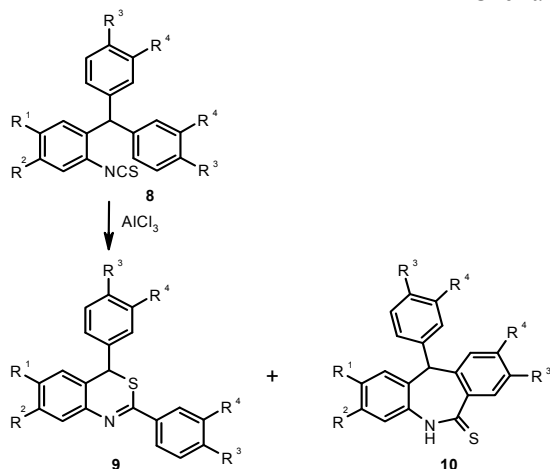
К совершенно неожиданному результату привела обработка безводным AlCl_3 (0.5-0.7 моль) этанов **5**. В результате этой реакции получены соединения **7** (схема 3) [6]. Позднее было установлено, что использование 2-х мольного количества AlCl_3 позволяет выделить продукты **6**. Механизм этой реакции до конца не ясен, однако мы полагаем, что и в этом случае реакция начинается с электрофильной атаки активированной изотиоцианатной группы по фурановому циклу.

Схема 3



Безусловно, представлялось интересным провести сравнительный анализ реакционной способности выше перечисленных фурановых субстратов и их ароматических аналогов. Мы нашли, что 2-изотиоцианотриарилметаны **8**, так же как и соединения **1**, при взаимодействии с AlCl_3 превращаются в соответствующие бензотиазины **9** (схема 4) [7]. Однако в этом случае реакция сопровождается побочным процессом циклизации, приводящим к продуктам **10**.

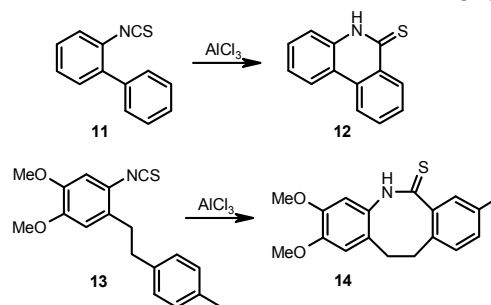
Схема 4



Обработка как 2-изотиоцианобифенила **11**, так и диарилэтана **13** хлори-

стым алюминием приводила исключительно к продуктам циклизации **12** и **14** (схема 5).

Схема 5



Таким образом, нами показано, что поведение фурановых соединений во внутримолекулярных реакциях с изотиоцианатной группой в условиях Фриделя-Крафтса существенным образом отличается от поведения их ароматических аналогов. Эта реакция открывает новые возможности построения S,N-гетероциклов из производных фурана.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 07-03-00352) и фирмы Bayer HealthCare AG (Германия).

Литература

1. a) T. Jagodzinski, *Synthesis*, 717 (1988); b) L.M. Deck, S.D. Turner, J.A. Deck, E.P. Papadopoulos, *J. Heterocycl. Chem.*, 38, 343 (2001).
2. a) R.V. Davies, B. Iddon, H. Suschitzky, M.W. Pickering, P.T. Gallagher, M.W. Gittos, M.D. Robinson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.*, 2357 (1977); b) P. Molina, J. Alcantara, C. Lopez-Leonardo, *Tetrahedron*, 52, 5833 (1996).
3. A.V. Butin, V.T. Abaev, T.A. Stroganova, A.V. Gutnov, *Molecules*, 2, 62 (1997).
4. V.T. Abaev, F.A. Tsiunchik, A.V. Gutnov, A.V. Butin, *J. Heterocycl. Chem.*, 45, 475 (2008).
5. a) A.V. Butin, F.A. Tsiunchik, V.T. Abaev, V.E. Zavodnik, *Synlett*, 1145 (2008); b) V. Snieckus, J. Board, *Synfacts*, 690 (2008).
6. A.V. Butin, F.A. Tsiunchik, V.T. Abaev, K.V. Bosikova, *Arkivoc*, 79 (2009).
7. V.T. Abaev, F.A. Tsiunchik, A.V. Gutnov, A.V. Butin, *Tetrahedron Lett.*, 47, 4029 (2006).

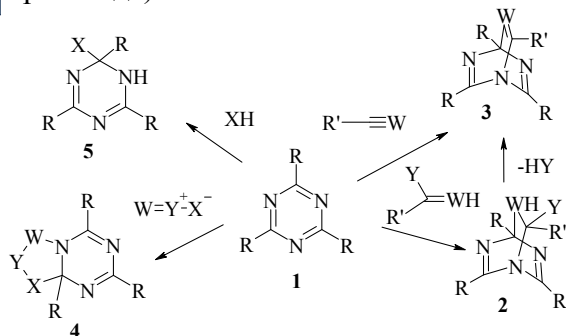
1,3,5-Триазины в синтезе азотсодержащих гетероциклических соединений

Аксенова И.В., Аксенов А.В.

Ставропольский государственный университет, ул. Пушкина, д.1,
Ставрополь, 355009, Россия e-mail: k-biochem-org@stavsru

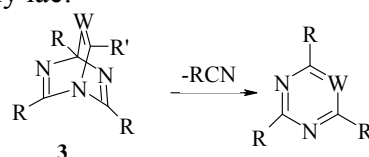
Данная работа посвящена решению проблемы региоселективного введения в производные нафталина одной, двух и трех карбонильных групп и периаденированию к ним различных ядер как карбоциклических, так и гетероциклических [1]. Работа демонстрирует единство методов ацилирования (формилирования) и гетероциклизации. Обобщен материал по механизмам реакций, включающих рециклизацию 1,3,5-триазинов.

1,3,5-Триазины, по сути, являются производными карбоновых кислот (циклический амидин, нитрил). Модификация таких производных (или переход от одного к другому) происходит либо в результате атаки нуклеофила по карбонильному атому углерода, либо в результате перициклической реакции, затрагивающий этот атом, что мы видим на примере реакций, представленных в диссертации. Поэтому механизмов первой стадии рециклизации (или просто раскрытия цикла) два. Это нуклеофильная атака (стадия может протекать как в условиях кислотного катализа (активация триазина), так и в условиях основного катализа (генерация нуклеофила из C-H кислоты)) и реакция циклоприсоединения (Дильса-Альдера, 1,3-диполярного циклоприсоединения) (здесь тоже возможен катализ кислотами Льюиса и Бренстеда):

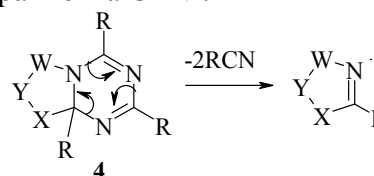


Дальнейшее направление реакций зависит от первой стадии (что будет реа-

гировать 2, 3, 4 или 5), строения субстрата (наличия дополнительного внутреннего электрофильного или нуклеофильного центра), дополнительного реагента и условий реакции (позволяют ли они осуществить дальнейшие превращения промежуточных 2, 3, 4 или 5). Если образуется 2 или 3, триазин выступает источником фрагмента C=N-C=N- в любом случае:

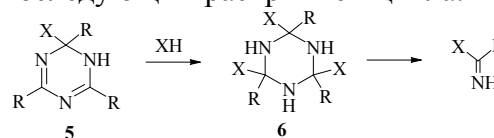


В результате циклоэлиминирования, 3 в любом случае (речь идет исключительно о рециклизациях) дает пятичленный цикл. Триазин выступает источником фрагмента C=N-:



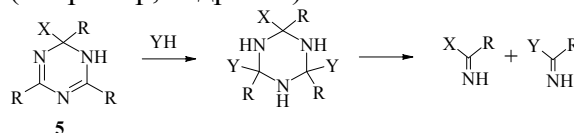
В случае промежуточного 4 возможны следующие варианты дальнейшего развития.

1. Его реакция с тем же нуклеофилом и последующим раскрытием цикла:



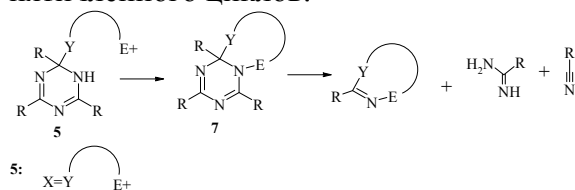
В этом случае 1,3,5-триазины выступают источником фрагмента CR.

2. Реакция с внешним нуклеофилом (например, гидролиз):



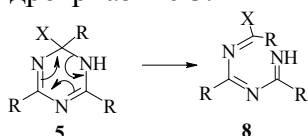
Триазин также источник CR.

3. Реакция с внутренним электрофилом с образованием шестичленного или пятичленного циклов:

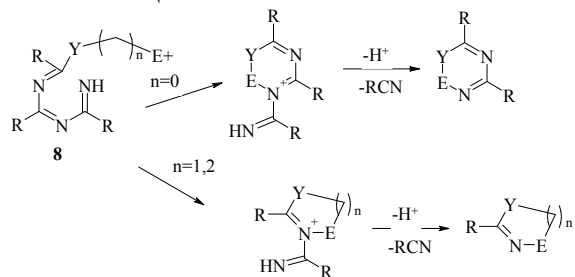


Завершающей стадией является ароматизация, протекающая посредством элиминирования простых молекул (HCN, амидина, цианамид). В принципе, может образовываться промежуточное **6**, а затем атака электрофила. Раскрытие **7** может протекать под действием внешнего нуклеофила. Триазин источник $CR=N$. Электрофильный центр можно создавать в ходе реакции, например, вводя в реакционную смесь дополнительный электрофил.

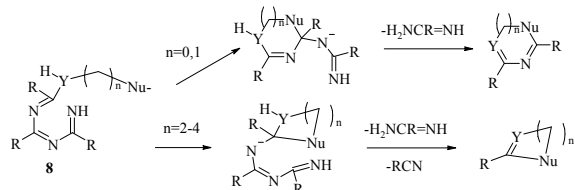
4. Электроциклическое раскрытие цикла в дигидротриазине **5**:



Дальнейшая судьба **8** зависит от наличия в молекуле нуклеофильного или электрофильного центра, их положения. Реакция протекает в сторону замыкания (если это возможно) пяти или шестичленного цикла:



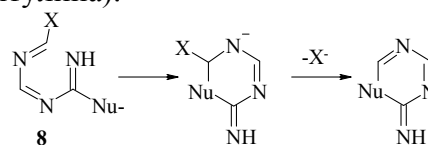
Триазин источник $CR=N-CR=N$ ($n=0$) или $CR=N$ ($n=1,2$).



Триазин источник $CR=N-CR$ ($n=0,1$) или CR ($n=2-4$).

Последний вариант превращения интермедиата **8** возникает при наличии в

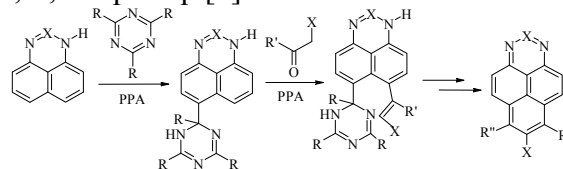
молекуле исходного триазина нуклеофильного центра (реакция Коста-Сагитулина):



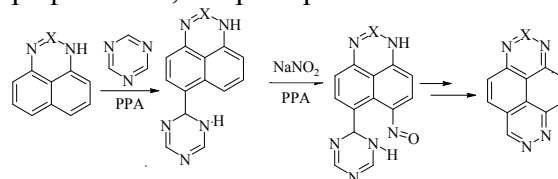
Триазин источник $CR=N-CR=N-CR$.

В приведенных выше примерах речь шла о реакциях, в которых 1,3,5-триазин использовался в качестве единственного реагента. Мы, так же разработали принципиально новый подход, который заключается в наращивании цепи в ходе реакции:

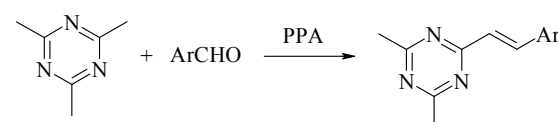
1. Преобразование 1,3-бинуклеофила в 1,5-, например [2]:



2. Замена нуклеофильных центров электрофильным, например:



Модификации исходного реагента:



Изложенные в работе принципы позволили создать подходы к региоселективному моно- и диацелированию замещенных нафталинов, аннелированию карбоциклических, пиридиновых и пиридазиновых ядер к феноленам, азафеноленам, непредельным пиридинам и хинолинам, надстраиванию двух циклов к замещенным нафталинам.

Литература

- Аксенов А.В., Аксенова И.В., *XГС*. 167 (2009). (обзор)
- Aksenov A.V., Lyakhovnenko A.S., Aksenova I.V., Nadein O.N., *Tetrahedron Lett.* 49. 1808 (2008).

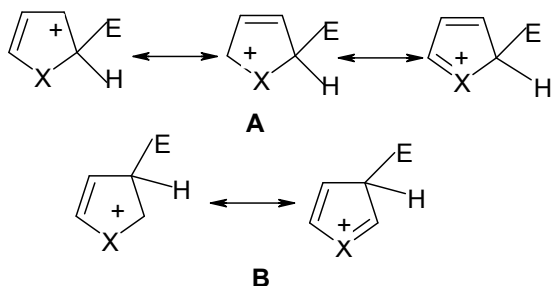
Позиционная селективность при электрофильном замещении в π -избыточных гетероароматических соединениях

Беленький Л.И.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,
Ленинский просп., д.47,
Москва, 119991, Россия e-mail libel@ioc.ac.ru

Электрофильное замещение является важнейшим типом реакций пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом и позволяет получать соединения с разнообразными заместителями. Эффект гетероатома проявляется прежде всего в повышенной реакционной способности α -положений, которая обычно интерпретируется как результат более высокой стабильности соответствующего σ -комплекса (**A**) благодаря лучшим условиям делокализации заряда по сравнению с его изомером (**B**), образующимся при атаке β -положения.

Реакционная способность (субстратная селективность) и позиционная селективность (α : β -соотношение) для пиррола, фурана и тиафена, а также реакционная способность селенофена в реакциях электрофильного замещения количественно изучены около 30 лет назад [1, 2]. Наблюдаемые различия в реакционной способности, которая в ряду пиррол \gg фуран $>$ тиафен падает примерно на 10 порядков, можно объяснить разными условиями делокализации электронной плотности по атомам цикла, в ходе которой имеет место перекрывание p -орбиталей атомов углерода с p -орбиталями гетероатомов, принадлежащих к разным группам и периодам Периодической системы элементов.



Различия в позиционной селективности не столь велики. Например, при ацетилировании разница в α : β -соотношении

(соотношение продуктов α - и β -замещения) между наиболее селективным фураном и наименее селективным пирролом составляют «только» 3 порядка. Подчеркнем, что это соотношение изменяется в последовательности фуран $>$ тиафен $>$ пиррол, которая не коррелирует с приведенным выше рядом реакционной способности (субстратной селективности) в реакциях электрофильного замещения [1, 2].

Многие особенности реакций электрофилов с тиафеном, фураном, пирролом, а также их производными, несущими электронодонорные заместители, определяются легкостью образования и достаточно высокой стабильностью соответствующих гетарениевых ионов, прежде всего, продуктов α -С-протонирования типа **A** ($E = H$). Обратимое образование таких σ -комплексов конкурирует с практически необратимой олигомеризацией, катализируемой кислотами, которая начинается с атаки гетарениевого иона как электрофила на нейтральную молекулу пятичленного гетероцикла, что аналогично первой стадии электрофильного замещения.

С учетом относительной силы трех родоначальных гетероциклов как оснований [3], понижающейся в зависимости от природы гетероатома в ряду $K_{NH} : K_O : K_S = 10^9 : 1 : 1$, нетрудно предсказать, что легче всего должны протонироваться соединения ряда пиррола. Однако, стабильность σ -комплексов зависит не только от величин pK_a гетероциклов, но и от скоростей их олигомеризации, которую можно оценить, используя данные [1], как $k_{NH} : k_O : k_S = 10^8 : 10^2 : 1$. В результате тиафениевые ионы отличаются особой стабильностью и могут быть использованы как реагенты в различных препаративных реакциях элек-

трофильного замещения и присоединения [4, 5].

Поскольку субстратная селективность (реакционная способность) уменьшается в ряду пиррол >> фуран > тиофен, можно было бы ожидать, что позиционная селективность должна в той же последовательности увеличиваться от наиболее активного пиррола к наименее активному тиофену. Однако в действительности, наибольшую позиционную селективность (соотношение продуктов α - и β -замещения) проявляет фуран, и α : β -соотношение изменяется в последовательности фуран > тиофен > пиррол [1,2]. Автором настоящего доклада была выдвинута гипотеза, объясняющая причину несоответствия рядов субстратной и позиционной селективности реакций электрофильного замещения пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом [6, 7]. Суть ее сводилась к тому, что образование β -замещенных соединений, протекающее через σ -комплексы типа **B**, в которых в делокализации заряда участвуют только гетероатом и один из α -углеродных атомов, должно больше зависеть от способности элементов X к существованию в ониевом состоянии, чем образование α -замещенных, поскольку в последнем случае в делокализации заряда катиона **A** участвуют все атомы цикла кроме геминального атома C. Действительно, понижение стабильности ониевых состояний в ряду $N^+ > Se^+ \geq S^+ > O^+$ хорошо коррелирует с экспериментальными данными о способности пиррола, тиофена, селенофена и фурана к образованию β -замещенных продуктов, а также с результатами квантово-химических расчетов позиционной селективности в реакциях указанных гетероциклов с электрофилами [7-13]. В работах [14, 15] на основе квантово-химических расчетов дана количественная оценка стабильности ониевых состояний атома азота и элементов-халькогенов.

Литература

1. Marino G., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **13**, 235 (1971).
2. Марино Дж., *Химия гетероцикл. соед.*, 579 (1973).
3. Carmody M. P., Cook M. J., Dassanayake N. L., Katritzky A. R., Linda P., Tack R. D., *Tetrahedron*, **32**, 1767 (1976).
4. Беленький Л.И., *Химия гетероцикл. соед.*, 733 (1992).
5. Беленький Л.И., в кн. *Синтезы органических соединений* Сб. 3 ИОХ РАН под ред. М.П. Егорова, МАКС Пресс, Москва, 2008, с. 18.
6. Belen'kii L. I., III International Symposium on Furan Chemistry, Coll. of Pap. Smolenice, Czechoslovakia, 1979, p.4-12,.
6. Беленький Л. И., *Химия гетероцикл. соед.*, 1587 (1980).
7. Беленький Л.И., Суслов И.А., Чувылкин Н.Д., *Химия гетероцикл. соед.*, 38 (2003).
8. Belen'kii L.I., Kim T.G., Suslov I.A., Chuvylkin N.D., *ARKIVOC*, **xiii**, 59 (2003).
9. Беленький Л.И., Ким Т.Г., Суслов И.А., Чувылкин Н.Д., *Изв. Акад. наук. Сер. хим.*, 837 (2005).
10. Беленький Л.И., Чувылкин Н.Д., Серых А.И., Суслов И.А., *Журн. органич. химии*, **41**, 1362 (2005).
11. Беленький Л.И., Нестеров И.Д., Чувылкин Н.Д., *Химия гетероцикл. соед.*, 1647 (2006).
12. Беленький Л.И., Нестеров И.Д., Чувылкин Н.Д., *Химия гетероцикл. соед.*, 34 (2007).
13. Чувылкин Н.Д., Нестеров И.Д., Беленький Л.И., *Изв. Акад. наук. Сер. хим.*, 1425 (2007).
14. Беленький Л.И., Нестеров И.Д., Чувылкин Н.Д., *Химия гетероцикл. соед.*, 1645 (2008).
15. Беленький Л.И., Нестеров И.Д., Чувылкин Н.Д., *Химия гетероцикл. соед.*, 1801 (2008).

Новые реакции 1,2-диаза-1,3-бутадиенов с S,N-ацетальным фрагментом

Бельская Н.П., Бакулев В.А., Кокшаров А.В.

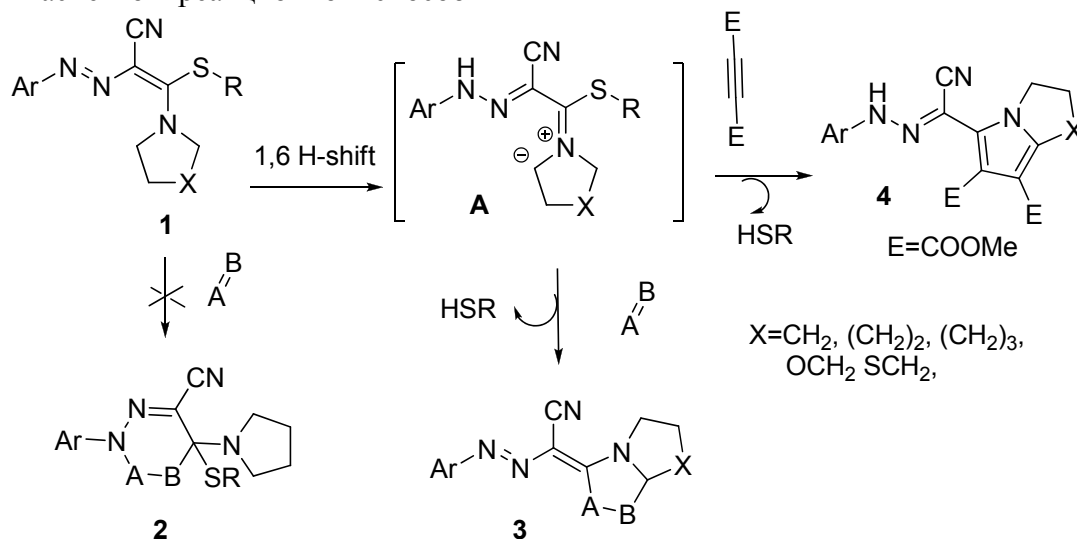
Уральский государственный технический университет - УПИ, ул. Мира, д.19,
Екатеринбург, 620002, Россия e-mail: bakulev@r66.ru

Структура 3-алкилсульфанил-2-арилазо-3-циклоалкиламиноакрилонитрилов представляет собой комбинацию двух функциональных фрагментов: тиоаминовой группы и сопряженной с ней 1,2-диаза-1,3-бутадиеновой системы. Химические свойства соединений содержащих эти функциональные фрагменты по-отдельности широко изучены.

Мы впервые синтезировали соединения, содержащие одновременно гетеродиеновую систему и сопряженную с ней S,N-ацетальную группу и показали, что объединение их в одной молекуле приводит к появлению новых, ранее неизвестных аспектов реакционной способ-

ности [1-2].

Так взаимодействие S,N-ацеталей **1** с различными диполярофилами (диметиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты, диметилмалеат, N-метил-, N-фенил- и незамещенный малеимиды) привело к образованию би- и трициклических азотсодержащих гетероциклических производных **3,4**, а не к характерным для реакции диазобутадиенов с алкенами и алкинами пиридазином **2**. Строение продуктов взаимодействия свидетельствует об образовании в реакционной смеси *in situ* 1,3-диполей азометинилидного типа.

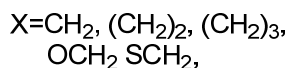
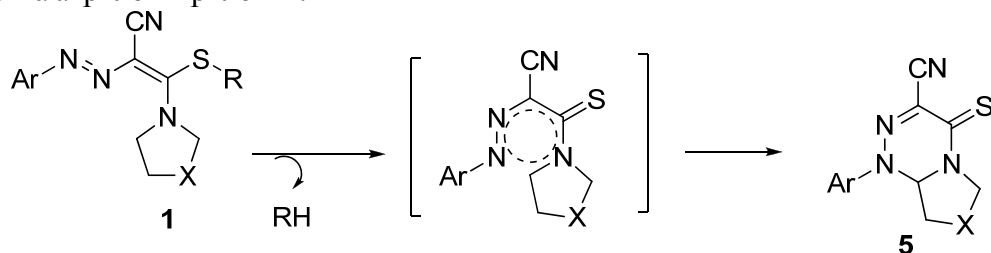


Для того чтобы определить наиболее вероятный механизм генерации активных интермедиатов мы провели квантово-химические расчеты процессов образования альтернативных 1,3-диполярных соединений из 3-алкилсульфанил-2-арилазо-3-циклоалкиламиноакрилонитрилов **1** и последующей их реакции циклоприсоединения методом DFT (B3LYP/6-31G*). Полученные расчетные данные показали, что предпочтительным является механизм генерирования диполя **A**, который включает 1,6-перенос α -протона пирролидинового цикла к атому азота азо-

группы с образованием азометинилидов, которые в мягких условиях вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения. Рассматриваемая реакция является первым примером нового метода генерирования азометинилидов.

Анализ влияния структурных фрагментов на выходы исследуемой реакции свидетельствует о том, что важным моментом для генерации промежуточного азометинилида **A** является природа заместителей в ароматическом цикле, а также тип и строение заместителей у атома серы и атома азота S,N-ацетального

фрагмента акрилонитрилов **1**.



Мы обнаружили, что 3-аллил- и 3-пропаргилсульфанил-2-арилазо-3-(пирролидин-1-ил)-акрилонитрилы (**1** ($R = \text{Allyl}, \text{Propargyl}$)) в хлороформе, бензоле, ацетоне и ацетонитриле способны подвергаться внутримолекулярной циклизации приводящей к аннелированию 1,2,4-триазинового цикла к трет-циклоалкиламинам.

Обнаруженная реакция представляет собой новый метод получения бициклических тетрагидро-1,2,4-триазинов.

Таким образом, одновременное присутствие в молекуле 3-алкилсульфанил-2-арилазо-3-(пирролидин-1-ил)-акрилонитрилов аллил- (пропаргил)-тиогруппы, азогруппы и циклоалкиламиногруппы делают соединения **1** удобными для реализации перициклических превращений. Эти реакции представляют несомненный интерес для синтетической органической химии, поскольку результатом их являются конденсированные неароматические гетероциклические системы типа **3-5**, являющиеся

структурными аналогами пирролизидиновых, индолизидиновых и хинолизидиновых алкалоидов. Они входят в качестве ключевой структуры в состав многих природных и синтетических соединений, которые обладают широким спектром биологической активности [3].

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант № 08-03-00376_a и грант 08-03-92208 ГФЕН_a.

Литература

1. Deryabina T.G., Belskaia N.P., Kodess M.I., Dehaen W., Toppet S., Bakulev V.A., *Tetrahedron Lett.*, 47, 1853 (2006).
2. Belskaia N.P., Deryabina T.G., Koksharov A.V., Kodess M.I., Dehaen W., Lebedev A.T. and Bakulev V.A. *Tetrahedron Lett.* 48, 9128 (2007).
3. Michael J.P. In the Alkaloids; Cordell, G.A., Ed.; Pergamon: New York, 2001. (можно заменить на Weintraub P.M., Sabol J.S., Kane J.M., Borcharding D.R., *Tetrahedron*, 59, 2953 (2003))

Новый подход к синтезу, функционализации и полимеризации тиюфена

Берберова Н.Т., Шинкарь Е.В., Хохлов В.А.

ФГОУ ВПО «Астраханский государственный технический университет», ул. Татищева 16, Астрахань, 414025, Россия, e-mail: berberova@astu.org

В последнее время новым методам синтеза соединений, имеющих в структуре пятичленный гетероциклического скелета атом серы, уделяется большое внимание в связи с их биологической активностью и широким разнообразием других аспектов практического применения. Среди химиков-органиков наметилась тенденция использования направленной модификации S-гетероциклов для получения более активных производных, а также создания полимерных композитов на их основе.

Известные методы синтеза соединений тиюфенового ряда можно разделить на циклизацию алкенов (алкинов) в присутствии сернистых агентов [1] и рециклизацию O-, N- гетероциклов в S-содержащий аналог [2]. Указанные способы осложняются необходимостью поддержания высоких температур (400-600°C) или использования кислотного катализа оксидами металлов либо минеральными кислотами.

В работе изучена возможность замены гетероатома на серу в фуране и пирроле в мягких условиях, которые обеспечиваются окислительной активацией H_2S до катион-радикала в органических средах. Ранее установлено [3], что окисление сероводорода на аноде, пространственно-затрудненными *o*-бензохинонами и комплексами переходных металлов с редокс-активными лигандами позволяет генерировать два типа интермедиатов: $H_2S - \bar{e} \rightarrow [H_2S]^+ \rightarrow H^+ + HS^\cdot$.

Образование тиюфена в кислой среде протекает по классической схеме с раскрытием фуранового (пиррольного) цикла через стадию протонирования с последующей сероциклизацией.

В условиях окислительного иницирования данная реакция приводит к гамме сернистых гетероциклических соединений. Получены продукты радикально-

го моно- и димеркаптозамещения в тиюфене (рис.1).

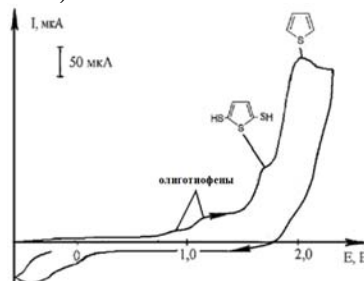
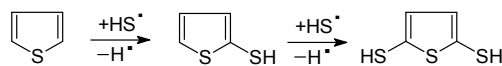
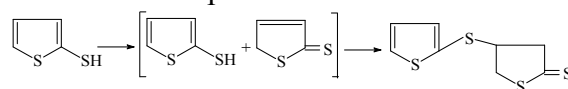


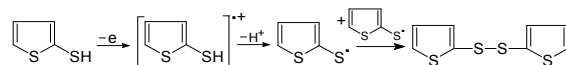
Рис.1 - ЦВА окисления продуктов электролиза смеси (H_2S +фуран) ($\tau=2ч$, CH_3CN , Pt-анод, $Ag/AgCl$, $0,1M NBu_4ClO_4$, $C(фурана)=15 \cdot 10^{-3}$ моль/л).



Первоначально образующийся 2-меркаптотиофен превращается в таутомер, способный к димеризации в результате автотиоилирования.



Параллельно протекает окисление 2-меркаптотиофена до катион-радикала, фрагментация которого с отщеплением протона приводит к генерированию тиенильных радикалов. Димеризация последних способствует образованию бис(2-тиенил)дисульфида (28%).



Следует отметить также присутствие в незначительных количествах присутствие 2-меркаптофурана (2-3%).

Рециклизация фурана в условиях электролиза приводит к получению тиюфена с выходом по току 34%. Пиррол подвергается рециклизации легче фурана – выход тиюфена составил 60%, при этом резко возрастает селективность реакции по целевому направлению.

Избыточная концентрация H_2S в ходе электролиза создает неблагоприятные условия для синтеза сернистого гетероцикла в связи со значительным образованием

низших сульфанов и элементарной серы.



Для препаративного получения тиофена и его производных (рис.2) проводили рециклизацию фурана (пиррола) при замене функции анода введением в реакционную смесь специфических активаторов H_2S – одноэлектронных окислителей (I-IX).

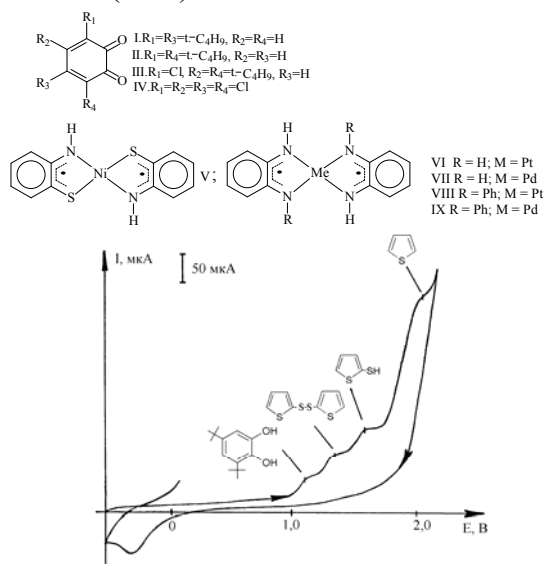
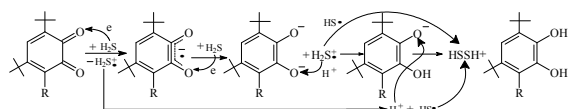


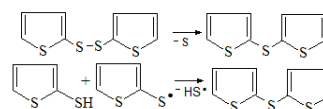
Рис.2 – ЦВА окисления продуктов реакции H_2S с фураном, в присутствии (I) (Pt-анод, Ag/AgCl , CH_3CN , $0,1\text{M NBU}_4\text{ClO}_4$, $\tau=3$ ч).

Фрагментация катион-радикала $\text{H}_2\text{S}^{\bullet+}$ приводит к протонированию дианиона *o*-бензохинона с образованием пирокатехина.



Восстановленные формы активаторов (V-IX) за счет редокс-активных лигандов легко регенерируются воздухом аналогично пирокатехинам, что позволяет проведение циклического процесса. Использование в синтезе тиофена комплексов (VII, IX) осложняется их неустойчивостью к 2-х и более кратному избытку сероводорода.

Введение инициаторов (I-V) способствует протеканию ряда последовательных стадий. К продуктам, полученным по стадиям (1-4), добавляется возможность образования бис(2-тиенил)-сульфида.



Структура синтезированных продуктов доказана с помощью электрохимии, ИК- спектроскопии, хроматографии и хромато-масспектрометрии.

Результат реакции гетероциклизации фурана (пиррола) существенным образом зависит от активности *o*-бензохинонов (I-IX) и металлокомплексов.

Переход от гомо- к гетерогенным условиям обусловлен повышением выхода сернистых гетероциклов и простотой их выделения. $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ модифицировали (1, 5% масс.) наиболее эффективными активаторами (I, IV, V). Взаимодействие фурана с H_2S проводили при 25, 50 и 75°C, выход продуктов при этом изменялся в соотношении 1:2,8:3,7.

Следует отметить, что при электрохимическом и химическом инициировании рассмотренных реакций получены низкоплавкие (55°C) аморфные полимеры, увеличение выхода которых до 24% масс. наблюдается в присутствии элементарной серы.

Таким образом, в рамках работы предложен новый подход к синтезу, функционализации и полимеризации тиофена и его производных. Учитывая простоту генерации катион-радикала H_2S , использование данных способов получения соединений тиофенового ряда представляется достаточно перспективным.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 09-03-00677-а)

Литература

1. Ряшенцева М.А. // Успехи химии, 1994. – Т. 63. – №5. – С. 456–464.
2. Губина Т.И., Лабунская В.И., Корниенко Г.К., Бородин Л.А., Харченко В.Г. // ХГС, 1995. – №5. – С.624–628.
3. Берберова Н.Т. Шинкарь Е.В.// Известия РАН, 2000. – №7. – С. 1182-1188.

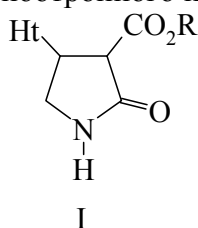
Функционализированные гетероциклы на базе непердельных нитросоединений

Берестовицкая В.М.

Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена
Россия, 191186, Санкт-Петербург, наб. Мойки, д. 48, e-mail: kohRGPU@yandex.ru

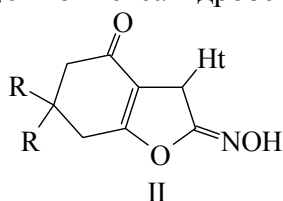
Богатые синтетические возможности сопряженных нитроалкенов, связанные с их высокой активностью в реакциях с нуклеофилами и легкой модифицируемостью нитрогруппы, делают соединения этого класса удобными реагентами в органическом синтезе для конструирования на их основе веществ с практически полезными свойствами [1]. Центральное место в ряду получаемых на базе нитроалкенов соединений занимают функционализированные гетероциклы - перспективные интермедиаты при создании лекарственных средств и других биологически активных структур.

На основе конденсации гетерилсодержащих нитроалкенов с малоновым эфиром и последующего восстановления михаэлевских аддуктов электролитическим водородом разработан препаративно удобный способ синтеза гетерилзамещённых α -пирролидонов (I), из которых получена большая серия аналогов ноотропного препарата пирацетама [2-4].



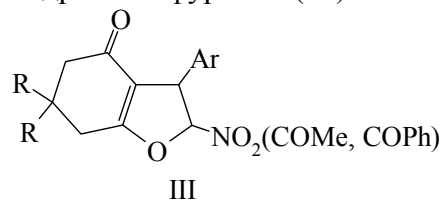
Ht = индолил-3, 2-метил-
индолил-3, пиридил-3,
2-метилбензимидазолил-3

Реакция 2-гетерил-1-нитроэтенон с 1,3-циклогександионами явилась простым методом синтеза оригинальных оксимов гексагидробензофуранонов (II).



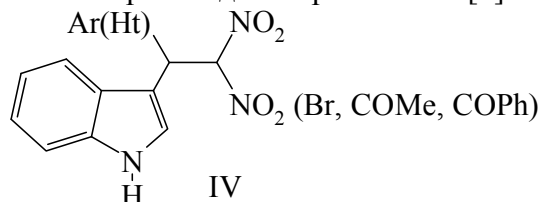
R = H, CH₃;
Ht = пиридил-3,
2-метилиндолил-3,
1,2-диметилиндолил-3,
1-бензил-2-метил-
индолил-3

Взаимодействие 2-арил-1-бром(ацил)-1-нитроэтенон с димедоном и дигидрорезорцином привело к 2-нитро(ацил)-2,3,4,5,6,7-гексагидробензофуранам (III).

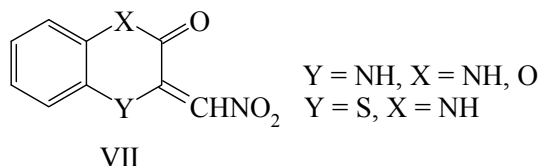
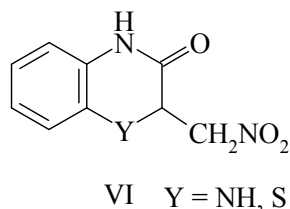
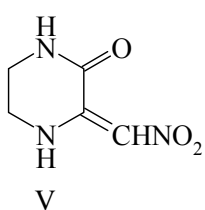


R = H, CH₃; Ar = C₆H₅, n-ClC₆H₄, n-CH₃C₆H₄

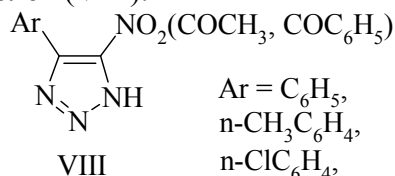
Функционализированные нитроалкены легко, в отсутствие катализатора, реагируют с π -электроноизбыточными гетероциклами (пирролом, индолом) с образованием продуктов заместительного присоединения (IV), причём индолсодержащие структуры можно рассматривать как своеобразные нитропредшественники производных триптамина [5].



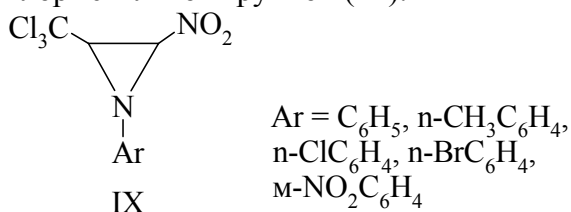
Являясь бис-электрофилами, 3-нитро и 3-бром-3-нитроакрилаты активно взаимодействуют с типичными бинуклеофилами - этилендиамином, о-тиофенолом, о-фенилендиамином, о-аминофенолом по двум реакционным центрам (двойная связь, алкоксикарбонильная группа) и образуют нитрометил- и нитрометилзамещённые пиперазины (V), бензтиазины (VI) и бензоксазины (VII).



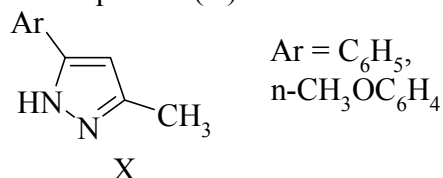
Взаимодействие β,β -динитро-, β -бром- β -нитро- и β -ацил- β -нитростиролов с азидом калия открывает путь синтеза нитро-, ацил- и бензоил-триазолов (VIII).



Присоединение ариламинов к 1-бром-1-нитро-3,3,3-трихлорпропену и последующее дегидрогалогенирование продуктов аминирования в присутствии ацетата калия привели к синтезу ранее неизвестных нитроазиридинов с трихлорметильной группой (IX).



Легко протекающее (кратковременная выдержка при комнатной температуре) взаимодействие β -ацетил- β -нитростиролов с гидразином явилось доступным способом получения замещённых пиразола (X).



Строение всех синтезированных групп соединений изучено методами ИК, УФ, ЯМР¹H, ¹³C спектроскопии; тонкая структура представителей каждого ряда гетероциклических систем исследована методом рентгеноструктурного анализа.

Моно- и биядерные гетероциклы (α -пирролидон, азиридин, пиразол, бензотиазинон и др.) синтезированных веществ являются ключевыми фармакофорными структурами многих известных лекарственных средств (ноотропов, нейролептиков, сердечно-сосудистых средств, антиаритмических, противораковых препаратов и др. [6,7]) и могут рассматриваться как потенциально биологически активные соединения.

Литература

1. Perekalin V.V., Lipina E.S., Berestovitskaya V.M., Efremov D.A. *Nitroalkenes. Conjugated Nitro Compounds*. London: J. Wiley and Sons, 1994.
2. Берестовицкая В.М., Зобачева М.М., Васильева О.С., *Известия РГПУ им. А.И. Герцена. Сер. Естественные и точные науки*. 2(4),133 (2002).
3. Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Новиков Б.М., Тюренков И.Н. и др. Евразийский патент № 002380 приоритет от 21.07.1999. Бюл. № 2
4. Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Тюренков И.Н. и др. Евразийский патент № 002379 приоритет от 21.07.1999. Бюл. № 2
5. Берестовицкая В.М., Абоскалова Н.И., Макаренко С.В. *В кн. «Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов» под ред. В.Г.Карцева*, IBS Press, 2004.
6. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. Изд. 15-е. М.: РИА Новая Волна, 2007.
7. Граник В.Г. *Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты*. Монография. М. Вузовская книга, 2006.

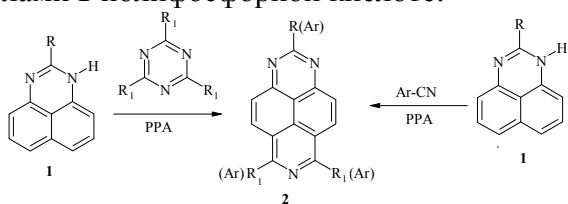
Необычные аспекты реакции окислительного гидроксирования в ряду 1,3,7-триазапиренов и их солей

Боровлев И.В., Демидов О.П., Писаренко С.В., Немыкина О.А.

Ставропольский государственный университет
Ставрополь, 355000, Россия e-mail: k-biochem-gcs@stavs.ru

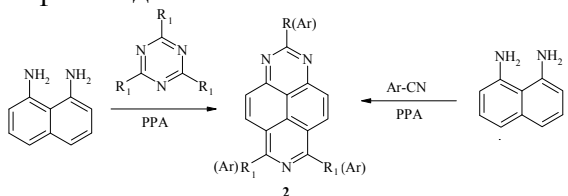
Ранее мы разработали и реализовали ряд общих методов синтеза неизвестных ранее 1,3,7-триазапиренов (**2**) путем аннелирования *пери-аза*кольца к молекулам перимидинов (**1**) [1-4].

Основными из них являются взаимодействие перимидинов (**1**) с 1,3,5-триазидами или ароматическими нитрилами в полифосфорной кислоте:

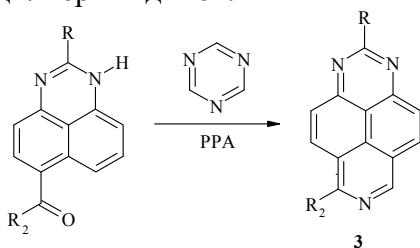


R, R₁, R₂ = H, Me, Ph

Симметричные 2,6,8-тризамещенные 1,3,7-триазапирены можно получать из предшественника перимидинов – 1,8-нафтилендиамин:

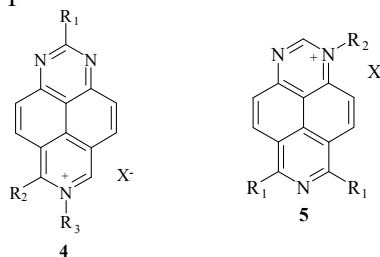


Ряд несимметрично замещенных триазапиренов (**3**) получен, исходя из 6(7)-ацилперимидинов.



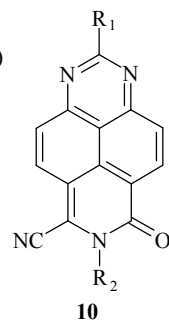
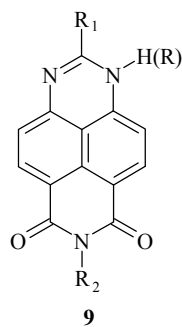
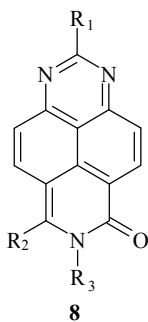
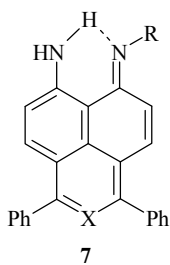
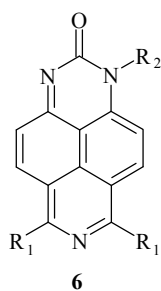
Изучение региоселективности реакции кватернизации 1,3,7-триазапиренов показало, что наличие двух заместителей в положениях 6 и 8 блокирует S_N2-реакцию по N₇-атому, а заместители в положении 2 – препятствуют N₁- и N₃-

кватернизации. Так, 1,3,7-триазапирен, его 2-моно- и 2,6-дизамещенные образуют только соли 7-алкил-1,3,7-триазапирения (**4**). 6-R-триазапирен реагирует неселективно с образованием смеси всех трех возможных солей, а 6,8-дизамещенные приводят к солям 1-алкил-1,3,7-триазапирения (**5**). Другой метод синтеза солей **5** – взаимодействие 1-R-перимидинов с *сimm.*-триазидами в среде полифосфорной кислоты. Особо отметим, что 2,6,8-тризамещенные 1,3,7-триазапирены не удалось ввести в реакцию кватернизации даже при длительном кипячении в ацетонитриле с большим избытком метилиодида или диметилсульфата.



Окислительное гидроксирование солей 1-алкил-1,3,7-триазапирения **5** приводит к ожидаемым 2-оксопроизводным **6**, в отсутствие же окислителя образуются аминимины **7**.

Установлено, что соли 7-алкил-1,3,7-триазапирения (**2**) весьма чувствительны к условиям проведения реакции. Они легко гидроксилируются не только в щелочной, но и в нейтральной, а также в кислой среде. Варьируя условия реакции (рН среды, тип окислителя, температура), мы получили продукты моногидроксирования (**8**), двойного окислительного гидроксирования (**9**), а также цианоамиды (**10**):



В докладе обсуждаются также особенности поведения самих 1,3,7-триазапиренов в реакциях окислительно-го гидроксирования и других родственных превращениях.

Литература

1. A. V. Aksenov, I. V. Borovlev, I. V. Aksenova, S. V. Pisarenko, D. A. Kovalev, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 707 (2008).

2. А. В. Аксенов, И. В. Боровлев, С. В. Писаренко, И. В. Аксенова, *ХТС*, 1080 (2008).

3. И. В. Боровлев, А. В. Аксенов, И. В. Аксенова, С. В. Писаренко, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2275 (2007).

4. И. В. Аксенова, И. В. Боровлев, А. С. Ляховненко, С. В. Писаренко, А. В. Аксенов, *ХТС*, 788 (2007).

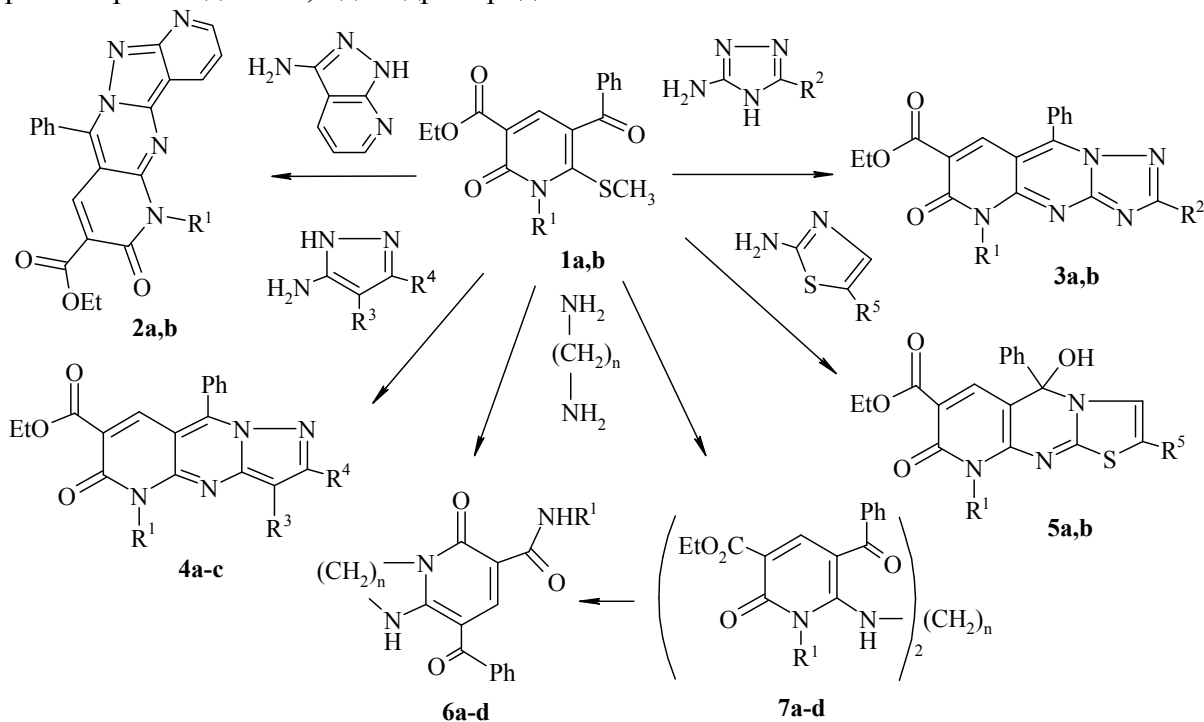
Циклоконденсации 1-алкил-5-бензоил-6-метилтио-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-2-онов с азотсодержащими 1,2-, 1,3-, 1,4- и 1,5-динуклеофилами

Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Гутов А.В., Чернега А.Н., Лозинский М.О.

Институт органической химии НАН Украины
02660 Украина, г. Киев-94, ул. Мурманская, 5; e-mail: bvn1967@rambler.ru

Разработан препаративный метод синтеза 1-алкил-5-бензоил-6-метилтио-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-2-онов **1a,b** и показано, что эти соединения региоспецифически конденсируются с азотсодержащими 1,2- и 1,3-динуклеофилами, в результате чего получен ряд би-, три- и тетрациклических гетеросистем, в том числе неописанные ранее производные 1,2-дигидропиридо-

[2,3-*d*]пиридо[2',3':3,4]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-она **2a,b**, 8,9-дигидропиридо[2,3-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-8-она **3a,b**, 5,6-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-она **4a-c** и 8,9-дигидро-5*H*-пиридо[2,3-*d*]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-8-она **5a,b** [1, 2].



$R^1 = \text{Me, Et}; R^2 = \text{H, SMe}; R^3 = \text{H, CN}; R^4 = \text{H, Me}; R^5 = \text{H, Me}; n = 2, 3$

У-20- | 48

Установлено, что 1-алкил-5-бензоил-6-метилтио-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-2-оны **1a,b** при действии азотсодержащих 1,4- и 1,5-динуклеофилов рециклизуются в 1,6-аннелированные бициклические производные 3-алкилкарбамоил-5-бензоилпиридин-2-она **6a-d**.

Структура продуктов реакций доказана методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и РСА.

Литература

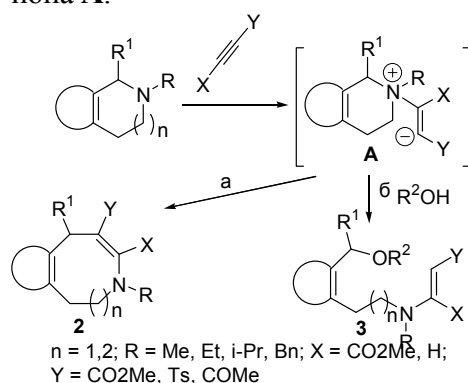
- Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Чернега А.Н., Лозинский М.О., ХГС, 1660 (2007).
- Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Пироженко В.В., Лозинский М.О., ХГС, 1216 (2008).

Новый подход к синтезу конденсированных азоцинов и азонинов

Варламов А. В.

Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Москва, 117198, Россия e-mail: avarlamov@sci.pfu.edu.ru

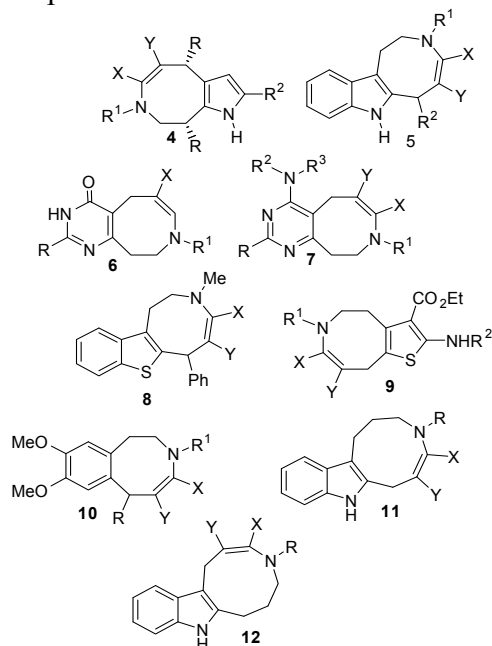
Нами впервые была описана реакция тетрагидропиридинов и азепинов [с]конденсированных с гетероцическими или ароматическим фрагментами с алкинами, активированными электроноакцепторными заместителями, названная реакцией тандемных превращений [1-5]. Реакция протекает при 20-40 °С через образование в результате Михаэлевского присоединения аммонийного цвиттер-иона **A**.



Дальнейшие превращения **A** определяются природой растворителя, используемого для проведения реакции, электронными эффектами конденсированного ароматического фрагмента, заместителями R^1 в гидрированном азафрагменте, порядком его сочленения с гетероароматическим кольцом. Наиболее интересная трансформация иона **A** – это расширение пиперидинового и азепинового колец до азоцинового и азонинового **2** (путь а). Второе направление трансформации, которое имеет место в протонных растворителях (спирт, водный ТГФ и ацетонитрил), связано с расщеплением гидрированного азакольца с участием молекулы растворителя и образованием алкоксиалкилзамещенных гетероциклов и бензолов **3** (путь б).

На основе реакции тандемных превращений были разработаны препаратные методы синтеза конденсированных азоцинов **4-10** и азонинов **11, 12** с енаминным фрагментом в гидрированном азакольце. Эти соединения являются но-

вым классом ингибиторов ацетил- и бутирилхолинэстераз и перспективны для разработки антинейродегенеративных препаратов.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 02-03-32941, 05-03-32211, 08-03-0026 и 08-03-90451-Укр).

Литература

1. Varlamov A. V., Borisova T. N., Voskressensky L. G., Soklakova T. A., Kulikova L. N., Chernyshev A. I., Alexandrov G. G., *Tetrahedron Lett.*, 6762, 42 (2002).
2. Voskressensky L. G., Borisova T. N., Kulikova L. N., Varlamov A. V., Catto M., Altomare C., Carotti A., *Eur. J. Org. Chem.*, 3128 (2004).
3. Voskressensky L. G., Borisova T. N., Kostenev I. S., Kulikova L. N., Varlamov A. V., *Tetrahedron*, 999, 47 (2006).
4. Voskressensky L. G., Borisova T. N., Listratova A. V., Kulikova L. N., Titov A. T., Varlamov A. V., *Tetrahedron Lett.*, 4585, 47 (2006).
5. Voskressensky L. G., Kulikova L. N., Borisova T. N., Varlamov A. V., *Adv. Heterocycl. Chem.*, 81, 96 (2008).

Ацетали амидов и лактамов в синтезе производных индола

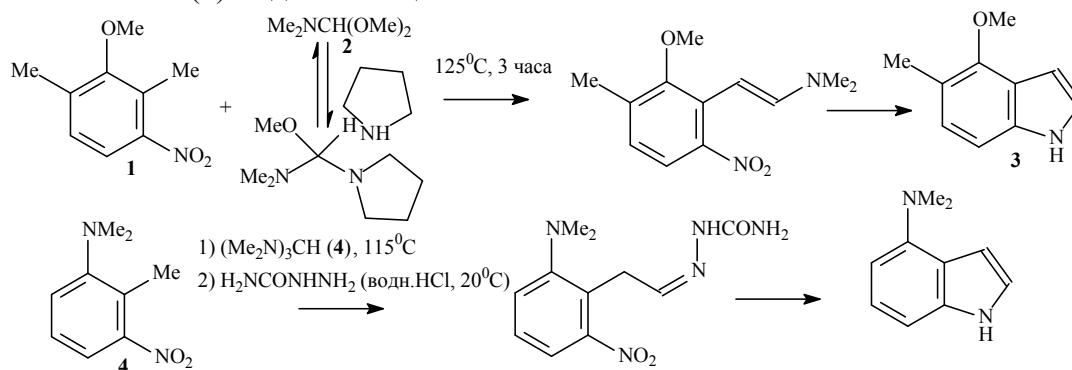
Граник В.Г.

Индольные соединения играют важнейшую роль во многих отношениях, определяющих не только теоретическую, но и практическую их значимость в химии гетероциклических соединений (и это, в первую очередь относится к синтезу лекарственных средств). Сначала имеет смысл остановиться на применении стратегии Леймгрубера-Бачо, заключающейся во взаимодействии соединений, имеющих в своей структуре *о*-нитротолуольный фрагмент, с амид-ацеталами и циклизацией полученных енаминов при восстановлении нитрогруппы, сопровождающей внутримолекулярным переаминированием. Понятно, что применение в качестве исходных соединений аннелированных нитротолуолов приводит к синтезу различных конденсированных индолов.

Поскольку данный метод оказался весьма эффективным с препаративной точки зрения, в литературе опубликовано множество работ [см. 1].

Некоторые из этих работ, в которых содержатся необычные данные, следует отдельно обсудить в данном докладе.

Так, в [2] описана реакция 2-метокси-6-нитро-*м*-ксилола (**1**) с диметилацеталем



Недавно установлено, что производные 4-(*n*-аминосульфонил)-аминоиндолов проявляют антагонизм к 5-HT₆-рецепторам (серотониновые рецепторы) и, исходя из этого, осуществлен новый синтез соединений подобного типа [4], включающий использование реакции Леймгрубера-Бачо. Для этой цели ис-

ДМФА, причем для эффективного проведения процесса потребовался катализ – участие в реакции пирролидина (об ускорении образования енаминов под действием пирролидина или триэтиламина см. также [3]), который способствует трансформации ацетала в более реакционноспособный аминаль-эфир.

Необходимость этого диктуется, по-видимому, значительными стерическими трудностями, связанными с тем, что атака *орто*-метильной (по отношению к NO₂-группе) группы осложнена наличием в другом *орто*-положении метоксигруппы. Дальнейшее восстановление нитрогруппы сопровождается переаминированием с выходом к замещенному индолу (**3**).

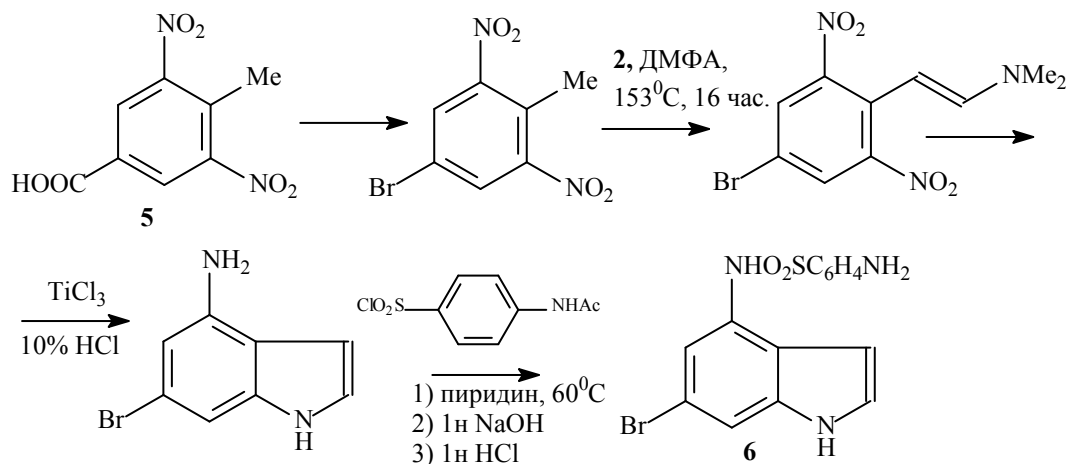
Интересно, что для того, чтобы провести индольный синтез исходя из 2-нитро-6-диметиламинотолуола пришлось заменить неэффективный в этом процессе ацеталь **2** на *трис*-диметиламинометан (**4**) и использовать и другую модификацию обычного метода – ввести в интермедиат перед восстановлением в качестве переаминируемой группировки семикарбазидный фрагмент:

ходным соединением избрана 3,5-динитро-*n*-толуиловая кислота (**5**).

Дальнейший синтез, требующий участия диметилацетала диметилформамида (**2**), основан на одновременном восстановлении двух нитрогрупп до аминогрупп, одна из которых вступает в процесс переаминирования и замыкания ин-

дольного цикла, а другая становится объектом трансформации в целевые

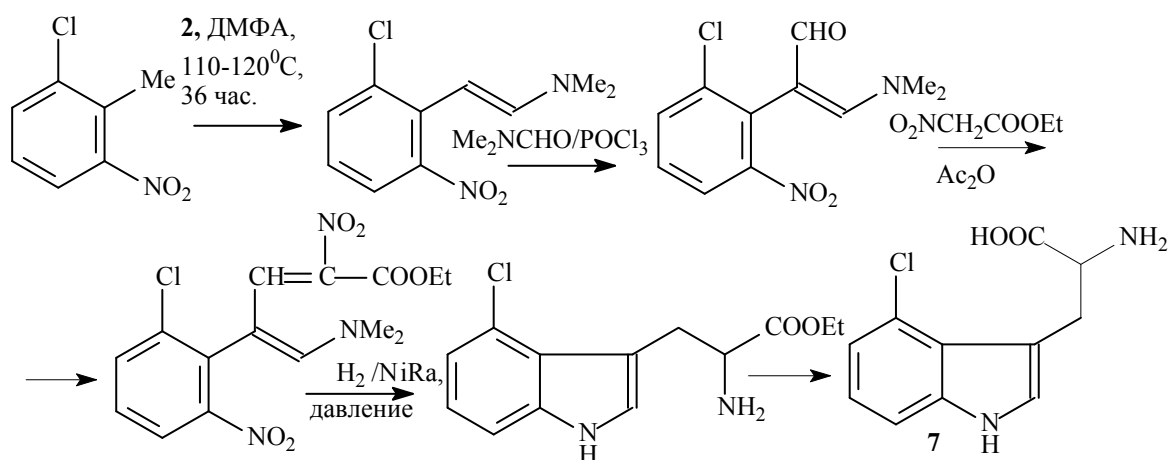
сульфонамидные соединения (например, в **6**):



Проницаемость полученных соединений в мозг определяется их гидрофобностью. По тесту «условный рефлекс пассивного избегания» (УРПИ) соединение **6** показало значимый эффект в дозе 10 мг/кг (крысы). Для сравнения укажем, что такие ингибиторы ацетилхолинэстеразы как донепезил или ривастигмин проявляют эффект в дозах 3 мг/кг и $0,3 \text{ мг/кг}$, соответственно.

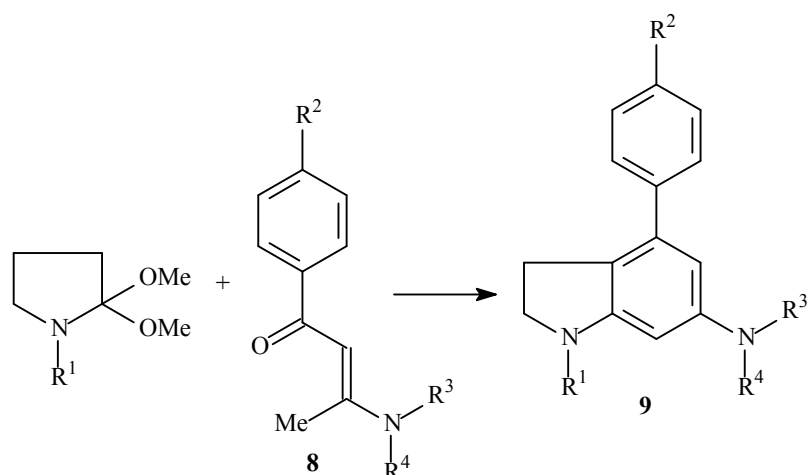
4-Хлориндолил-3-уксусная кислота, являющаяся природным гормоном растений возможно, по мнению авторов работы [5], является биосинтетическим предшественником 4-хлортриптофана (**7**).

Для изучения правильности этого предположения последний синтезирован по схеме:



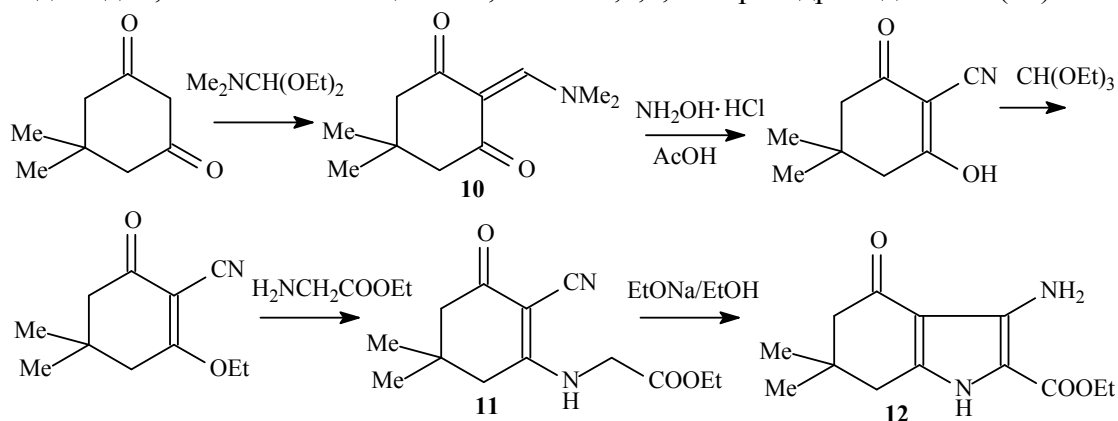
Несмотря на очевидную эффективность применения метода Леймгрубера-Бачо, он, конечно, не является единственным синтетическим подходом к индольным производным, в ходе которых используются амид- и лактам-ацетали.

В работе [6] изучена реакция ацетала N-метилпирролидона-2 с с енаминокетонами (**8**), в результате чего разработан новый метод синтеза 4-арил-аминозамещенных индолинов (**9**):



Другой индольный синтез реализован [7] исходя из енаминодикетона (10), полученного конденсацией диэтилацетала диметилформамида по активному метиленовому звену димедона. Соединение (10) последовательно превращено в 2-цианодимедон, 3-этокси-2-циано-5,5-

диметил-циклогексен-2-он и 3-этоксикарбонилметиламино-2-циано-5,5-диметил-циклогексен-2-он (11). Циклизацией последнего в условиях реакции Торпа-Циглера синтезирован 2-этоксикарбонил-3-амино-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидроиндолон-4 (12):



И еще один альтернативный подход к синтезу индольных производных, в котором промежуточно используются амид- и лактам-ацетали, базируется на широком и подробном исследовании реакции Неницеску – процессе, который является важнейшим в синтезе 5-гидроксииндолов и 5-гидроксibenзофуранов. Детальное рассмотрение этих процессов, включая и механизмы, определяющие пути, по которым протекают конденсации енаминов и хинонов, освещены в монографии [8], специально посвященной реакции Неницеску.

Литература

1. В.Г.Граник, Ацетали амидов и лактамов, М., Вузовская книга, 2008, – 577с.

2. G. Papageorgion, J. E. Tcorrie, Tetrahedron, 2000, v. 56 (41), p. 489

3. H.Harada, A.Tujii, S.Kato, Synth. Comm. 2003, v. 33 (3), 507

4. M.Bos, A.J.Sleigh, T.Godel, J.R.Martin, C.Reimer, H.Stadler, Eur.J.Med.Chem., 2001,v.36 (2), 165

5. S.Thiruvikraman, Y.Sakagami, M.Katayama, S.Marumo, Tetr. Lett., 1988, v.29, № 19, p.2339

6. P.Ahuja, J.Singh, N.Anand, Ind.J.Chem. 1983, v.22B(11), 1142

7. Т.В.Иванюк, А.В.Кадушкин, Н.П.Соловьева, В.Г.Граник, Хим.фарм.журн. 1996,т.30, № 6, с.47

8. В.Г.Граник, Органическая химия, М., Вузовская книга, 2002 – 384 с.

Окислительное алкиламинирование ароматических и гетероароматических субстратов и сопутствующие гетероциклизации

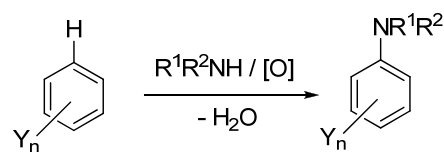
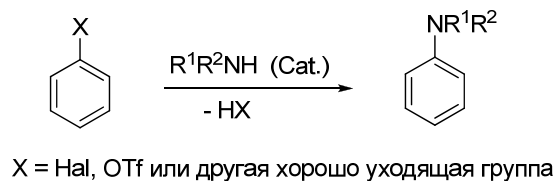
Гулевская А.В.

Южный федеральный университет, химический факультет,
пр. Зорге, д. 7, Ростов-на-Дону, 344090, Россия e-mail: agulevskaya@rsu.ru

Алкиламинопроизводные аренов и гетаренов широко используются в качестве лекарственных препаратов, гербицидов и инсектицидов, активаторов и вулканизирующих агентов в производстве резин, антистатиков в производстве пластмасс и т.д. Некоторые арилалкиламины обладают нелинейными оптическими свойствами, входят в состав флуоресцентных сенсорных систем.

Классическая стратегия синтеза этих соединений основана на нуклеофильном замещении хорошо уходящих групп в ароматических субстратах, как правило, активированных электроноакцепторными заместителями [1] (схема 1). Более универсальный подход, получивший распространение в последние годы, - катализируемое комплексами палладия сочетание арилгалогенидов (или трифлатов) с аминами по Бухвальду-Хартвигу [2]. Однако в случае таких пдефицитных субстратов, как азины, нитроарены и нитрогетарены, хорошей альтернативой этим методам может быть нуклеофильное замещение водорода (S_N^H) [3], в частности, реакция окислительного алкиламинирования. Данная методология достаточно эффективна, не требует предварительного введения в ароматический субстрат хорошей уходящей группы и свободна от использования дорогостоящих катализаторов и лигандов.

Схема 1

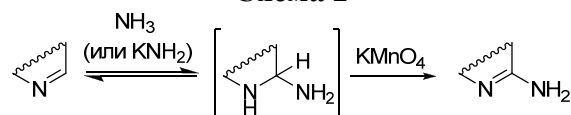


В докладе представлены сведения об истории и современном состоянии исследований реакции окислительного алкиламинирования широкого круга ароматических и гетероароматических субстратов.

Первые сообщения об окислительном аминировании появились в 30-40-ых годах прошлого века и связаны с именем Ф. Бергстрема, который предложил заменить неполярный растворитель в классической реакции Чичибабина жидким аммиаком и установил, что добавки окислителя (KNO_3) способствуют протеканию данной реакции. Жесткие условия реакции существенно ограничивали область ее применения [4].

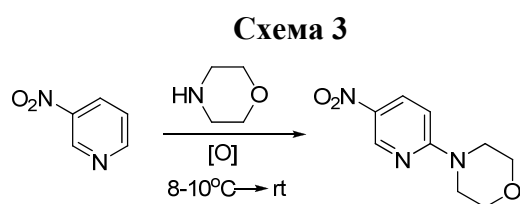
Революцию в этой области произвели работы профессора Х. ван дер Пласа, осуществившего окислительное аминирование серии моно и бициклических азинов в системе $\text{KNH}_2/\text{NH}_3/\text{KMnO}_4$ или $\text{NH}_3/\text{KMnO}_4$ (схема 2) [4].

Схема 2

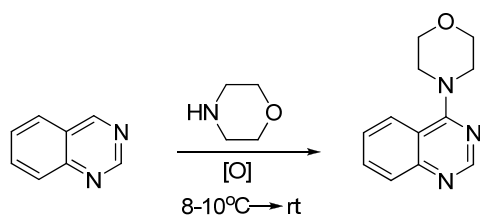


Окислительному алкиламинированию уделялось мало внимания. Большая часть опубликованных примеров связана с метиламинированием в системе $\text{MeNH}_2/\text{KMnO}_4$ [5]. Данные об использо-

вании других алкиламинов немногочисленны [6]. Подобное ограничение объясняется двумя обстоятельствами: во-первых, KMnO_4 менее растворим или вообще нерастворим в алкиламинах и, во-вторых, алкиламины, особенно вторичные, более чувствительны к окислению, чем аммиак. Таким образом, существует проблема селективного окислителя для реакций окислительного алкиламинирования. Сравнительные исследования различных окислителей (KMnO_4 , CAN , AgMnO_4 и $\text{AgPy}_2\text{MnO}_4$) в реакциях алкиламинирования азинов и нитроаренов показали, что только комплекс $\text{AgPy}_2\text{MnO}_4$ способен эффективно окислять соответствующие алкиламино- σ^{H} -аддукты независимо от природы используемого алкиламина и субстрата [7]. Сказанное иллюстрируют примеры на схеме 3.



Окислитель	Время реакции	Выход, %
$\text{AgPy}_2\text{MnO}_4$	30 мин	96
KMnO_4	2 ч 30 мин	71
CAN	24 ч	15



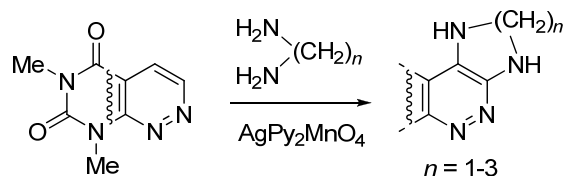
$\text{AgPy}_2\text{MnO}_4$	1 ч	96
KMnO_4	16 ч	2

Помимо простых азинов и бензазинов в реакцию окислительного алкиламинирования введены азин-N-оксиды, азиноны, хлоразины, нитро- и нитрозобензолы, нитронафталины, *орто*- и *пара*-хиноны [6].

Применение $\text{AgPy}_2\text{MnO}_4$ позволило осуществить более сложные превраще-

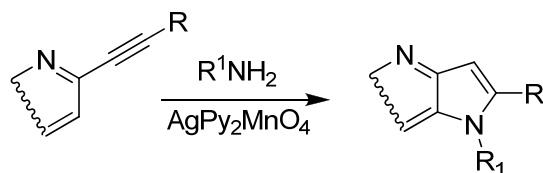
ния тандемного и каскадного характера, в которых окислительное алкиламинирование является одной из стадий [8]. Так, выполнено тандемное $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ -алкиламинирование с использованием алифатических α,ω -диаминов, позволяющее синтезировать полиядерные гетеросистемы (схема 4) [9].

Схема 4



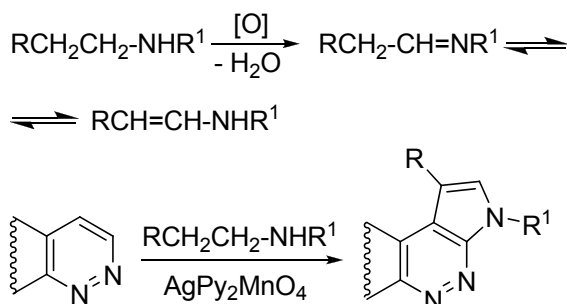
При аминировании азинов, содержащих ацетиленовые группы, были получены конденсированные пирролы (схема 5) [10].

Схема 5



В ходе $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ -реакций окислитель может участвовать не только в ароматизации σ^{H} -аддуктов, но и в модификации нуклеофила, субстрата и даже промежуточных продуктов. Это создает пока малоисследованные возможности для получения соединений, которые вряд ли легко синтезировать каким-либо другим путем. Например, ациклические диалкиламины малоактивны как нуклеофилы, но легко окисляются, поэтому реакция окислительного алкиламинирования с их использованием часто развивается по неожиданному сценарию. Начальной стадией превращения является окисление диалкиламина до имина, находящегося в равновесии с енамином (схема 6). Енамин как бифункциональный C,N-нуклеофил атакует азиновое ядро, что ведет к замыканию пиррольного кольца [11].

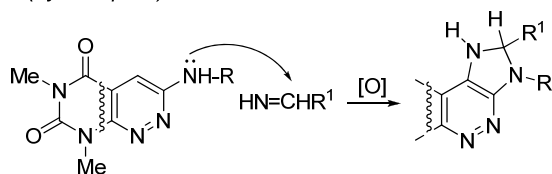
Схема 6



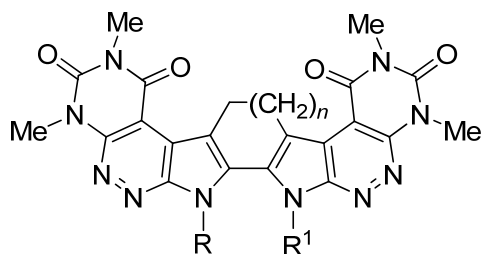
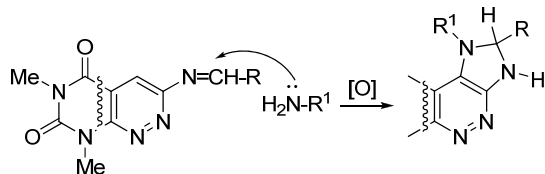
Окисление амина или алкиламино-группы субстрата может приводить к аннелированию имидазолинового или имидазольного ядра. В отдельных случаях продуктами гетероциклизаций, сопровождающих окислительное алкиламинирование, служат конденсированные семиядерные молекулы, представленные на схеме 7 [12].

Схема 7

1) первоначальное окисление внешнего амина (нуклеофила) в имин:



2) первоначальное окисление аминогруппы субстрата в иминную функцию:



$n = 1, 2$

Литература

1. Горелик М.В., Эфрос Л.С., *Основы химии и технологии ароматических соединений*, Химия, Москва, 1992, с. 302-340.
2. Wolfe J.P., Tomori H., Sadighi J.P., Yin J., Buchwald S.L., *J. Org. Chem.*, 65(4), 1158 (2000).
3. Chupakhin O.N., Charushin V.N., Van der Plas H., *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*, Academic Press, San Diego, 1994, 367 p.
4. а) Bergstrom F.W., *J. Amer. Chem. Soc.*, 56, 1748 (1934); б) Bergstrom F.W., *J. Org. Chem.*, 02(5), 411 (1937).
5. Van der Plas H.C., *Adv. Heterocycl. Chem.*, 86, 1 (2004).
6. Гулевская А.В., Пожарский А.Ф., *Известия АН, сер. хим.*, (5), 899 (2008).
7. Gulevskaya A.V., Maes B.U.W., Meyers C., Herrebout W.A., Van der Veken B.J., *Eur. J. Org. Chem.*, 5305 (2006).
8. Gulevskaya A.V., Pozharskii A.F., *Adv. Heterocycl. Chem.*, 93, 57 (2007).
9. Besedin D.V., Gulevskaya A.V., Pozharskii A.F., *Mendeleev Commun.*, 10(4), 150 (2000).
10. а) Горюненко В.А., Гулевская А.В., Пожарский А.Ф., *Известия АН, сер. хим.*, (2), 422 (2003); б) Гулевская А.В., Данг Ван Ши, Пожарский А.Ф., *Известия АН, сер. хим.*, (6), 1328 (2003).
11. Gulevskaya A.V., Besedin D.V., Pozharskii A.F., Starikova Z.A., *Tetrahedron Lett.*, 42(34), 5981 (2001).
12. а) Gulevskaya A.V., Serduke O.V., Pozharskii A.F., Besedin D.V., *Tetrahedron*, 59(39), 7669 (2003); б) Serduke O.V., Gulevskaya A.V., Pozharskii A.F., Starikova Z.A., Profatilova I.A., *Tetrahedron*, 62(3), 652 (2006).

Нуклеофильные рециклизации пиримидинов

Данагулян Г.Г.

^a Российско-Армянский (Славянский) государственный университет, 375051, Ереван, ул. О.Эмина, 123.

^b Институт органической химии НТЦОФХ НАН Республики Армения, Ереван.

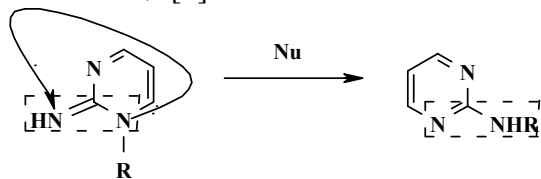
Факс: 37410 558 205; тел: +37494 544 955; E-mail: gdanag@email.com

В последние 2-3 десятилетия особый интерес исследователей во всем мире привлекают превращения, сопровождающиеся рециклизациями гетероцических систем. Большинство известных в настоящее время нуклеофильных рециклизаций пиримидинов протекает двумя путями:

1) с включением фрагмента реагента во вновь образуемое кольцо;

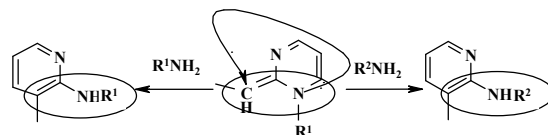
2) с изомеризацией пиримидинового кольца под действием нуклеофильных реагентов.

Рециклизации, идущие с включением фрагмента реагента во вновь образуемое кольцо многочисленны и достаточно подробно изучены многими исследователями [1, 2]. Второй тип, то есть ряд изомеризационных перегруппировок, до 70-х годов прошлого века в основном ограничивался перегруппировкой Димрота, при которой после раскрытия пиримидинового кольца под действием щелочи эндоциклический атом азота замещается расположенным в α -положении экзоциклическим атомом азота (то есть происходит так называемая *N-N-рециклизация*) и реакция завершается замыканием нового пиримидинового кольца [3].

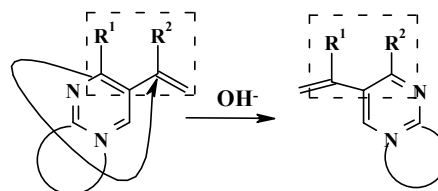


Результатом наших исследований последних лет явились два других типа изомеризационных перегруппировок пиримидинов – модификация перегруппировки Коста-Сагитуллина (енаминовая или *N-C-рециклизация*) - превращения, сопровождающиеся включением фрагмента аминного реагента в продукт рециклизации, с получением производных 2-алкиламиноникотиновых кислот (за-

мещение атома азота кольца атомом углерода) [4] и *C-C-рециклизация* пиримидина, сопровождающаяся замещением атома углерода цикла внециклическим атомом углерода [5].

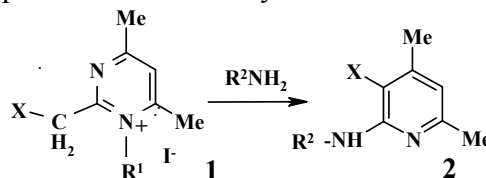


Перегруппировка Коста-Сагитуллина



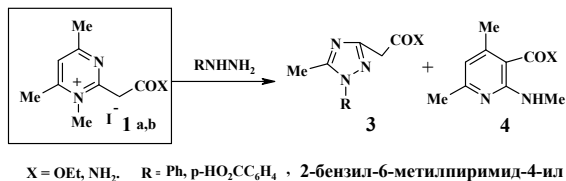
C-C-рециклизация

На большом числе примеров были изучены синтетические возможности отмеченных перегруппировок. В частности, изучено и осуществлено превращение пиримидиниевых солей, синтезированных на основе эфиров, амидов и нитрилов замещенных пиримидинилуксусных кислот, под действием различных моноалкилзамещенных аминов, а также аминокислот и их производных, диаминов, аминокислотных производных гетероциклов [6]. Следует отметить, что, как правило, перегруппировка сопровождается получением также минорных продуктов деалкилирования и классической перегруппировки Коста-Сагитуллина.

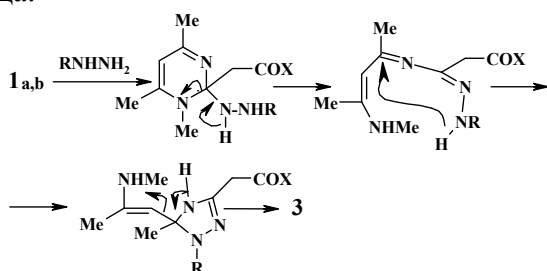


Попытка проведения подобного превращения под действием монозамещенных гидразинов привела к получению эфира и амида (1-замещенных-5-метил-1,2,4-триазол-3-ил)уксусной кислоты (3), а также частично, продукта классиче-

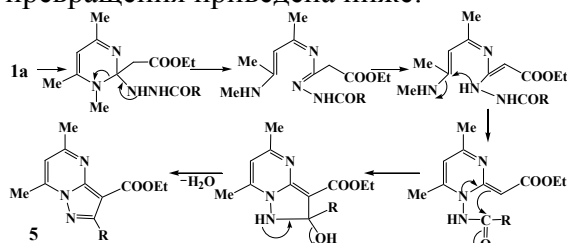
ской перегруппировки Коста-Сагитуллина [7].



Таким образом, наличие второго атома азота в молекуле нуклеофильного реагента привело к изменению направления циклизации и, после раскрытия пиримидинового кольца на первой стадии превращения, к повторной атаке и замыканию азолового, а не пиридинового кольца.



Попытка понижения нуклеофильности второго атома азота гидразина, путем введения ацетильной группы, привела, однако, к кардинальному изменению направления рециклизации и обнаружению новой, неописанной ранее перегруппировки, протекающей по типу каскадных превращений. Так, в результате взаимодействия пиримидиниевой соли **1a** с гидразидами различных карбоновых кислот, были выделены производные пиразоло[1,5-а]пиримидина **5**, образованные за счет сочетания фрагментов молекул исходных веществ [8]. Схема превращения приведена ниже:

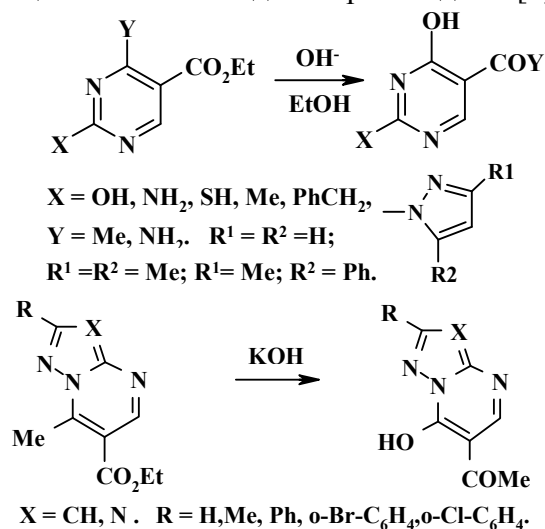


Фактически, наличие карбонильной группы в молекуле гидразида приводит к повторной циклизации и образованию пиразольного кольца в продукте рециклизации.

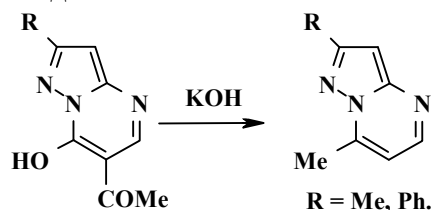
Отмеченные превращения – перегруппи-

ровки пиримидиниевых солей под действием замещенных аминов, моногидразинпроизводных и гидразидов карбоновых кислот демонстрируют зависимость направления рециклизации от природы нуклеофильного реагента и являются конкурентными классической изомеризационной перегруппировке Коста-Сагитуллина.

Изомеризационной перегруппировкой пиримидинов, дополняющей ряд родственных перегруппировок Димрота и Коста-Сагитуллина, является С-С-рециклизация, названная нами так из-за протекающего в ходе этого превращения замещения атома углерода пиримидинового кольца внециклическим атомом углерода. Эта перегруппировка нами была отмечена в ряду замещенных этоксикарбонилзамещенных пиримидинов и конденсированных пиримидиновых систем, превращающихся в соответствующие ацетильные и амидные производные [9].



Необычным примером С-С-рециклизации явилось также превращение 2-замещенных-6-ацетил-7-гидроксипиразоло[1,5-а]пиримидинов в 2-замещенные-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидины.



Литература

1. Van der Plas H. C. - Ring Transformations of Heterocycles. / London, N-Y, Acad. Press. //v. 1, 2 (1973).
2. Русинов В. Л., Чупахин О. Н. - Нитроазины./ Новосибирск, Сиб. отд. изд. "Наука", (1991).
3. Brown D. J. - Mechanisms of Molecular Migrations. /N-Y, J. Wiley. //v. I. p. 209 (1968).
4. Danagulyan G.G., Sahakyan L.G., Katritzky A.R., Denisenko S. N. // Heterocycles, v. 53, N 2, 419-422 (2000).
5. Vardanyan R. S., Hruby V. J., Danagulyan G. G. Mkrtchyan A. D. // J. Heterocyc. Chem., v. 42, N 5, p. 557-562 (2005).
6. Danagulyan G. G. // Chemistry of Heterocyclic Compounds, v. 41, N 10, p. 1205-1236 (2005).
7. Данагулян Г. Г., Паносян Г. А., Саакян Л. Г. // ХГС, N 8, 1175-1179 (2007).
8. Данагулян Г. Г., Тадевосян Д. А., Тамазян Р. А., Паносян Г. А. // ХГС, N 2, с. 262-275 (2006).
9. Данагулян Г.Г., Мкртчян А.Д., Паносян Г.А. // ХГС, N 4, с. 569-576 (2005).

Особенности транспорта гетероциклических соединений в биоразлагаемых полимерных системах. От контролируемого высвобождения - к адресной доставке в локальные области живых систем.

Иорданский А.Л., Бонарцев А.П.*, Мандругин А.А., Иванцова Е.Л., Бонарцева Г.А.*****

Институт химической физики, РАН, ул. Косыгина, д.4, Москва, 119991, Россия e-mail: aljordan08@gmail.com.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, , Ленинские горы, д.1/стр.3, Москва, 119991 Россия, Биологический факультет ant_bonar@mail.ru (), Химический факультет, e-mail: aam1945@hotmail.ru (**)*

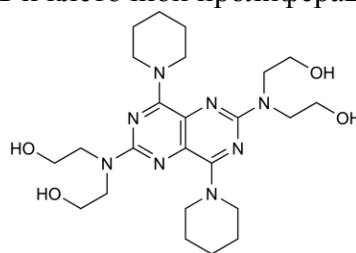
*Институт Биохимии им. А.Н. Баха 119071 город Москва, Ленинский проспект, дом 33, строение 2 (***)*

Современная медицина предоставляет широкий спектр лекарственных препаратов направленных как на лечение, так и на реабилитацию пациентов. Однако, в большинстве случаев их терапевтическое действие снижается из-за неэффективного способа введения активного действующего начала (лекарственного вещества – ЛВ). Например, пероральные и инъекционные пути доставки ЛВ крайне неэкономичны и не обеспечивают целевую доставку в локальную область. Появление на рынке пролонгированных препаратов и микро/наночастиц для адресной доставки ЛВ увеличивает не только их биодоступность, но и экономическую эффективность терапевтических/хирургических мероприятий. Более того, терапевтическое сопровождение функционирования стентов или сердечных ритмоводителей, а также постхирургическое использование искусственных перикардов выдвигает жесткие требования к длительной локальной доставке ЛВ в проблемную зону организма.

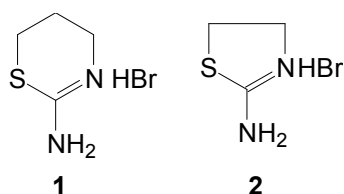
Для предотвращения осложнений: 1) при использовании сосудистых стентов (drug eluting stent [1]); 2) как следствие воспалительных процессов в зоне контакта электрода ритмоводителя с миокардом (пейсмейкер [2]); 3) в результате гнойно-грибковой инфекции в области перикарда [3] мы предлагаем ряд новых композиционных материалов на основе биоразлагаемого и биосовместимого полимера – бактериального поли(3-оксибутирата) [БПОБ] и гетероциклических лекарственных соединений. Данные композиции, с одной сто-

роны, обладают повышенной сорбционной емкостью по отношению к антисептикам и антибиотикам, а, с другой стороны, обеспечивает их длительную (в течение десятка недель) и регулируемую (по концентрации и времени) доставку ЛВ вещества в локальную проблемную область организма.

Для систем с контролируемым высвобождением ЛВ на основе имплантируемых пластиков достаточно распространены гетероциклические соединения. Для нас наибольший интерес представляли дипирида-мол (ДП), широко распространенный анти-тромбогенный препарат, являющийся ингибитором фосфодиэстераз и способствующий накоплению в клетках цГМФ и цАМФ, что приводит к ингибированию агрегации тромбоцитов и клеточной пролиферации[4].



Индометацин (ИМ), нестероидное противовоспалительное ЛВ, является ингибитором циклооксигеназы и препятствует синтезу простагландинов, основных медиаторов воспаления, и также ингибирует клеточную пролиферацию. Кроме того, известные ингибиторы NO-синтазы – 2-амино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин (1) и 2-амино-2-тиазолин (2) – проявляют заметный радиозащитный эффект [5].



В настоящей работе осуществлен направленный синтез фокусированной библиотеки веществ, состоящей из четырех типов аналогов соединений 1 и 2. (см. доклад [6]). Строение всех полученных в работе веществ, было доказано на основании данных элементного анализа, ЯМР спектроскопии, а для некоторых соединений и методом рентгеноструктурного анализа. Изучение степени влияния этих соединений на выработку оксида азота (NO) *ex vivo* (в печени мышей), показало, что она варьируется в широких пределах.

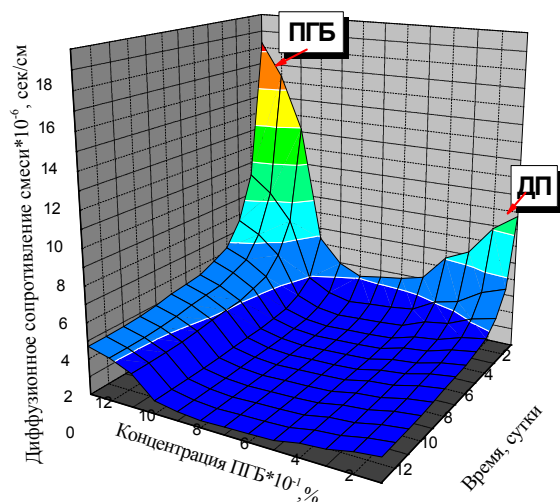


Рис.1. Диффузионный транспорт ДП в пленках композиции БПОБ.

На рис.1. представлено трехмерное отображение диффузии ЛВ (на примере дипиридамола) в полимерной биоэродируемой композиции на основе БПОБ. Нами разработан подход, регулирующий срок пролонгирования ЛВ из пленок и микрочастиц, способных к биodeградации. Модель предполагает комбинацию диффузионного процесса и деградации макромолекул БПОБ.

На рис.2. представлена микрофотография сферических частиц БПОБ в субмикронном диапазоне, претерпевшая разрушительное воздействие окружающей среды.

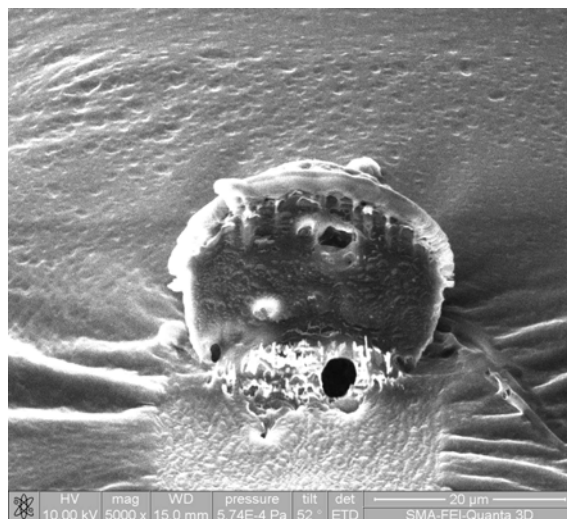


Рис.2. Микрофотография разрушенной сферической частицы БПОБ. Метод растровой электронной микроскопии (Получена А.П.Бонарцевым, 2008).

Проблема контролируемой и адресной доставки требует дальнейшего разрешения путем комбинации транспортных и морфологических характеристик полимерных систем, где действующим активным началом являются гетероциклические биологически активные соединения.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 08-03-00929).

Литература

1. [Spaulding, C.](#) *American Journal of Cardiology* 102 (9 SUPPL.), p. 12J (2008)
2. [Neuenschwander II, J.F.](#) *Heart Failure Clinics* 5 (1), pp. 63-73 (2009)
3. [Sungur, N., Uysal, A., Koçer, U.](#) *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care* 61 (6), pp. 1467-1472 (2008).
4. Boretos J.W., Pierce W.S. *Science*, 148, p.58, (1967)
5. Проскуряков С.Я., Кучеренко Н.Г., Семененко М.Н., и др. Радиационная биология. *Радиоэкология*. 2003. 43. С. 5
6. Трофимова Т.П., Зефинова О.Н., Мандругин А.А., и др. Синтез производных циклических изотиомочевин с потенциальной радиопротекторной активностью. Данный сборник. 2009.

Молекулярный дизайн супрамолекулярных наноразмерных систем на основе тетрапиррольных макрогетероциклических соединений

Койфман О.И., Агеева Т.А.

*Ивановский государственный химико-технологический университет, пр. Энгельса, д.7,
Иваново, 153000, Россия e-mail: koifman@isuct.ru*

Природные порфирины хлорофилл, гем, цитохромы функционируют в биосистемах только в составе супер- и супраорганизованных систем. Поэтому в химии порфиринов и родственных соединений существует проблема направленного синтеза структурных образований, моделирующих подобные системы, и позволяющих адаптировать синтетические порфирины, порфиразины, фталоцианины к условиям среды. Известные сегодня макрогетероциклические соединения обладают широким спектром функциональных свойств. Однако использование их возможностей часто ограничено низкой растворимостью, недостаточной фото- и термостабильностью.

В докладе обсуждаются методы направленного синтеза функциональных производных порфиринов и порфиразинов, а также методология конструирования на их основе наноразмерных супрамолекулярных систем, функционирующих в определенных условиях. Стратегия синтеза основывается на полученных закономерностях взаимного влияния структуры исходных соединений, природы центрального атома металла, условий синтеза и способности к самоорганизации тетрапиррольных макрогетероциклических соединений. В результате наноразмерные системы на их основе могут быть получены в виде димерных, олигомерных и полимерных структур. В докладе приводится классификация наноразмерных супрамолекулярных систем, основанная на принципах связывания тетрапиррольных макрогетероциклических соединений в наноразмерные структуры.

Особое внимание уделено в докладе дизайну порфиринопolyмеров, представляющих собой большую группу высоко-

молекулярных соединений, в которых тетрапиррольный макрогетероцикл или его металлокомплекс включен в полимерную цепь за счет ковалентного, координационного связывания, или присоединен в качестве боковой группы к макромолекуле полимера. Включение макрогетероциклических соединений в полимерную матрицу дает ряд преимуществ, которые отсутствуют при применении несвязанных порфиринов. В первую очередь закрепление порфирина приводит к разделению тетрапиррольных макроциклов и, как следствие, к повышению его активности, стабильности и снижению токсичности по отношению к биологическим средам.

Объединение в единую систему порфирина и полимера дает возможность получить наноразмерные комплексы, обладающие широким спектром полезных свойств. Полимер определяет, главным образом, физико-механические характеристики полученной новой системы, а порфирин или его металлокомплекс придает новому полимеру специальные свойства: каталитическую, биологическую активность, фотофизические, фармакологические свойства и др. Поэтому путем варьирования полимерной составляющей системы можно направленно конструировать как водо- так и органорастворимые материалы, а также регулировать их термическую устойчивость.

В докладе обсуждается использование методологии синтеза порфиразинов методом темплатной сборки в контролируемых условиях применительно к получению наноразмерных олигомерных гетероаренопорфиразиновых структур.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (№ 07-03-00818).

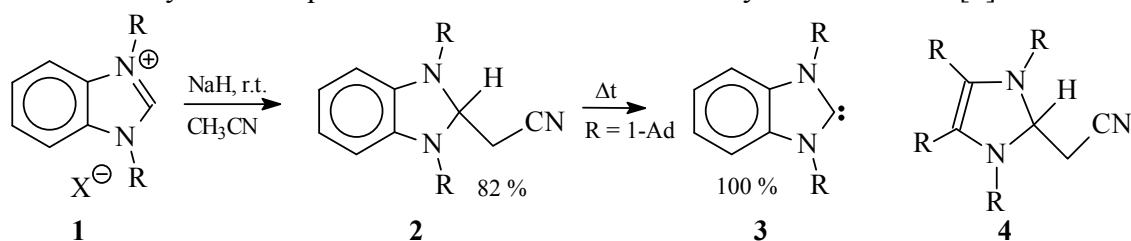
Синтез и превращения стабильных карбенов

Коротких Н.И.^а, Киселев А.В.^а, Книшевицкий А.В.^а,
Глиняная Н.В.^а, Маричев К.О.^а, Раенко Г.Ф.^а, Швайка О.П.^б

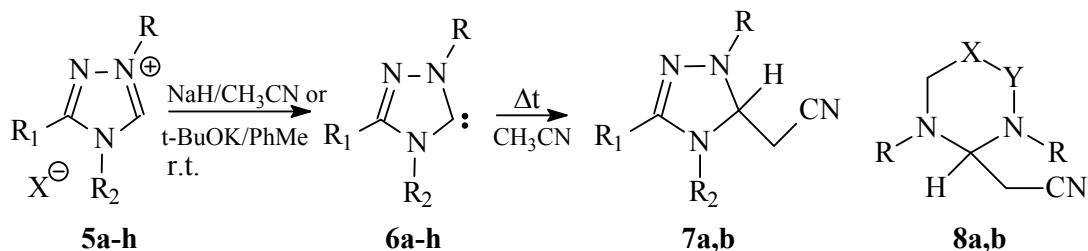
^аИнститут физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко
НАН Украины; ул. Люксембург, 70, Донецк, 83114, Украина;
e-mail: korotkikh@infou.donetsk.ua ^бДонецкий национальный университет,
ул. Университетская, 24, Донецк, 83055, Украина

В докладе обобщаются результаты работ авторов в области синтеза индивидуальных гетероароматических карбенов **1** и гетероциклических соединений на их основе. 1) Обсуждаются реакции внедрения карбенов в С-Н связи с образованием азолинов **2,4,7** и родственных тетрагидро- (**8b**) и пергидропиримидинов (**8a**) [1]. Реакция С-Н внедрения использована для получения первого стабиль-

ного карбена ряда бензимидазола **3** [2]. Адамантилзамещенные триазилины **7** получают в более жестких условиях, а при комнатной температуре в условиях депротонирования солей **5** выделены стабильные карбены **6** [3]. Аналогичным путем синтезированы первые стабильные конъюгированные бискарбены триазольного ряда, характеризующиеся повышенной устойчивостью [4].



1-3 R = Me (a), CH₂Ph (b); CH₂C₆H₄-Cl-p (c); 1-Ad (d);



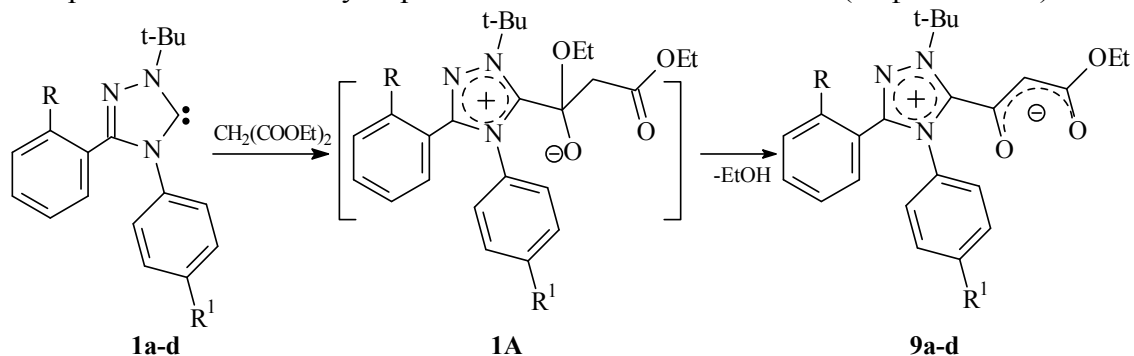
5,6 R = 1-Ad, R¹ = R² = Ph (a); R = 1-Ad, R¹ = Ph, R² = p-BrC₆H₄ (b); R = 1-Ad, R¹ = R² = p-BrC₆H₄ (c); R = 1-Ad,

R¹ = Ph, R² = C₁₀H₇ (d); R = t-Bu, R¹ = R² = Ph (e); R = t-Bu, R¹ = Ph, R² = p-BrC₆H₄ (f); R = t-Bu, R¹ = Ph, R² = p-FC₆H₄ (g); R = t-Bu, R¹ = o-ClC₆H₄, R² = p-FC₆H₄ (h); **7a,b** R¹ = R² = Ph, R = 1-Ad (a); R = t-Bu (b); **8** R = 1-Ad, X = Y = CH₂ (a); X = Y = CH (b).

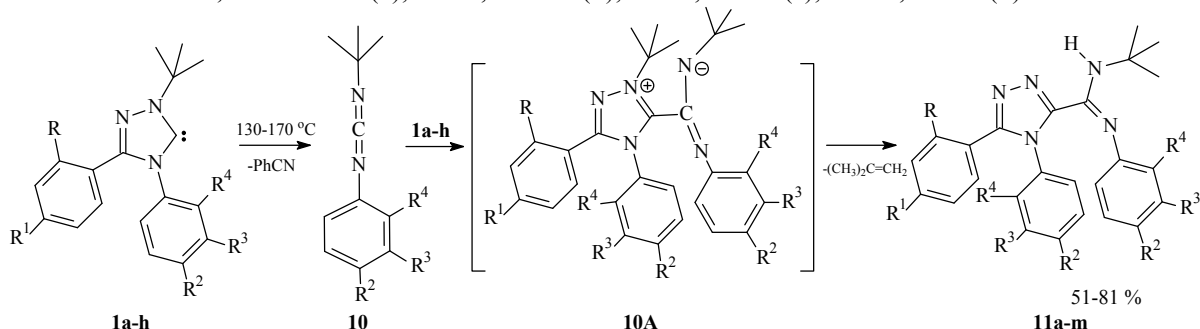
2) Обнаружена карбеновая версия реакции Кляйзена с малоновым эфиром, приводящая к цвиттерионным соединениям **4** [5]. 3) Автотрансформации стабильных карбенов – 1,2,4-триазол-5-илиденов **1** протекают как тандемные превращения с расщеплением карбенового цикла и образованием карбодиимидов **5**, далее реагирующих с исходными карбенами **1**, давая 5-амидино-1,2,4-триазолы **6** [6]. 4) Обнаружен первый случай проявления электрофильных свойств диаминокарбенов – нуклеофильное замещение аминогруппы в 1,3-ди-

метил-1,3-ди(1-адамантил)диаминокарбене на цианметильный фрагмент алифатических нитрилов с образованием стереоизомерных N-замещенных β-аминоакрилонитрилов **13a,b**. 5) Реакции карбенов с активированными кратными связями олефинов протекают также с образованием азолинов (**14**). 6) Ряд органических С-Н кислот (ацетоуксусный эфир, малононитрил, циануксусный эфир, барбитуровые кислоты), а также Х-Н кислоты подвергаются реакциям депротонирования с образованием солей, но в некоторых случаях проявляют-

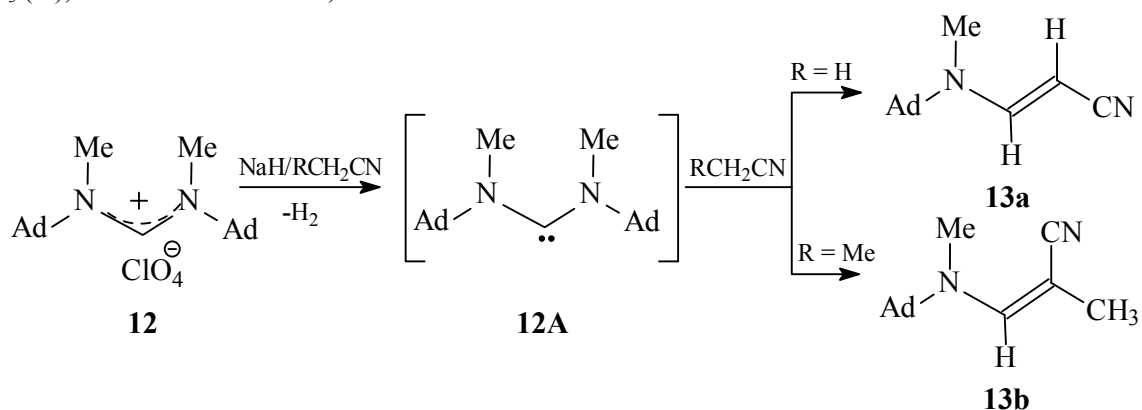
ся водородные связи между карбеном и слабой кислотой (дифениламин).



1,9 R = R¹ = H (**a**); R = H, R¹ = Br (**b**); R = H, R¹ = F (**c**); R = Cl, R¹ = F (**d**)



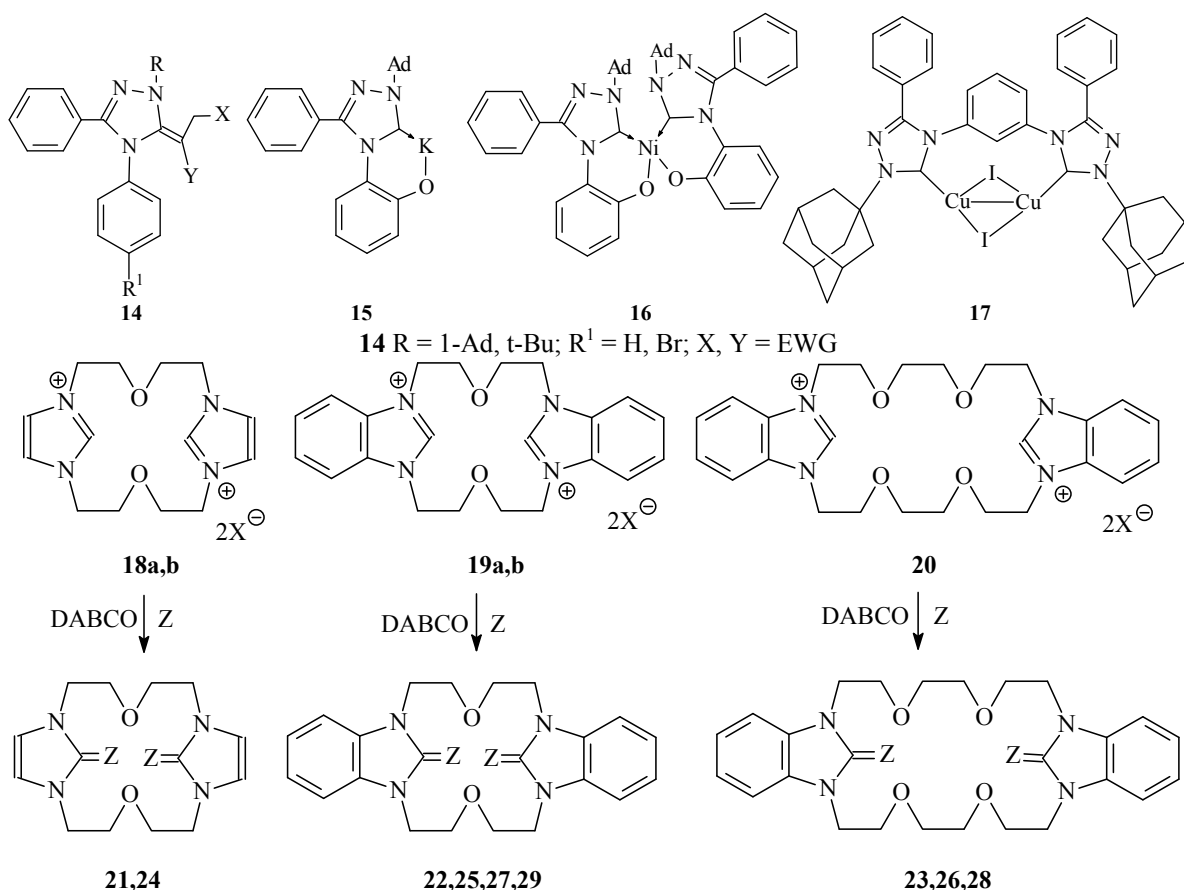
1,11a-m: R = R¹ = R² = R³ = R⁴ = H (**a**); R = R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = Br (**b**); R = R³ = R⁴ = H, R¹ = R² = Br (**c**); R¹ = R³ = R⁴ = H, R = Cl, R² = Br (**d**); R = R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = F (**e**); R¹ = R³ = R⁴ = H, R = Cl, R² = F (**f**); R = R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = Br (**g**); R¹ = R² = R⁴ = H, R = Cl, R³ = F (**h**); R = R¹ = R⁴ = H, R² = R³ = F (**i**); R = R¹ = H, R² = R³ = R⁴ = F (**j**); R = R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = CF₃ (**k**); R¹ = R³ = R⁴ = H, R = R² = Cl (**l**); R = R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = CH₃ (**m**); **10** R = R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = Br.



Особое внимание уделено реакциям карбенов и криптокарбенов с соединениями щелочных и переходных металлов, которые ведут к соответствующим карбеновым комплексам металлов L_nMX_m, в т.ч. хелатным (**15-17**), рассматривается их строение согласно данным РСА [4,7]. Необычно высокая термическая и химическая стабильность отмечается для хелата **16**. Хелат **17** имеет кластерное строение. Показана возможность

получения 16- и 22-членных краун-карбеноидных систем на основе имидазолов и бензимидазолов **18-20**, включая карбеновые комплексы металлов, бисазолхалькогеноны **21-28**.

Приведены выборочные данные по каталитической активности карбенов и карбеновых комплексов, биологической активности карбеноидных соединений, их предшественников и продуктов превращений.



18a,19a X = Cl; 18b, 19b 20 X = ClO₄. 21-23 Z = S; 24-26 Z = Se; 27,28 Z = O; 29 Z = H,N.

Новые сведения, полученные авторами, сопоставляются с данными других исследователей по синтезу и реакциям стабильных карбенов (хлорирование карбенов галогеналканами по Ардуэнго, превращения фосфанилсилилкарбенов по Бертрану и др.). Рассматриваются данные теоретической оценки энергий стабилизации карбенов по тепловым эффектам изодесмических реакций, выполненные методом DFT (B3LYP5, 6-311G**).

Литература

1. Коротких Н.И., Раенко Г.Ф., Пектерева Т.М., Швайка О.П. *Доп. НАН України* **1998** (6) 149.

2. (a) Коротких Н.И., Раенко Г.Ф., Швайка О.П. *Доп. НАН України* **2000** (2) 135; (b) Коротких Н.И., Раенко Г.Ф., Пектерева Т.М., Швайка О.П., Каули А.Г., Джонс Дж. Н. *Журн. орг. хим.* **2006** 43 (12) 1833.

3. Korotkikh, N.I.; Rayenko, G.F.; Shvaika, O.P.; Pekhtereva, T.M.; Cowley, A.H.; Jones, J.N.; Macdonald, C.L.B. *J. Org. Chem.* **2003** 68 5762.

4. (a) Короткіх М.І., Кисельов А.В., Раєнко Г.Ф., Олійник М.М., Швайка О.П. *Доп. НАН України* **2002** (6) 142. (b) Kiselyov A.V., Korotkikh N.I., Cowley A.H. Moore J.A., Pekhtereva T.M., Shvaika O.P. *ARKIVOC* **2008** (15) 329. (c) Knishevitsky A.V., Korotkikh N.I., Cowley A.H., Moore J.A., Pekhtereva T.M., Shvaika O.P., Reeske G. *J. Organomet. Chem.* **2008** 693 1405.

5. Korotkikh N.I., Cowley A.H., Moore J.A., Glinyanaya N. V., Panov I.S., Rayenko G.F., Pekhtereva T.M., Shvaika O.P. *Org. Biomol. Chem.* **2008** (1) 195.

6. Korotkikh N.I., Glinyanaya N.V., Cowley A.H., Moore J.A., Knishevitsky A.V., Pekhtereva T.M., Shvaika O.P. *ARKIVOC* **2007** (16) 156.

7. Короткіх М.І., Кисельов А.В., Пектерева Т.М., Швайка О.П., Каулі А.Г., Джонс Дж.Н. *Доп. НАН України* **2005** (6) 150. Korotkikh N. I., Shvaika O. P., Rayenko G. F., Kiselyov A. V., Knishevitsky A. V., Cowley A. H., Jones J. N., Macdonald C. L.B. *ARKIVOC* **2005** (8) 10.

Новые аспекты химии гликольурилов и их гетероаналогов

Кравченко А.Н., Баранов В.В., Газиева Г.А., Василевский С.В.

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Ленинский просп., д.47,
Москва, 119991, Россия e-mail kani@server.ioc.ac.ru*

Известно, что гликольурилы (2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дионы) – это новый класс психотропно активных соединений. В медицинской практике уже используется дневной транквилизатор – МЕБИКАР (2,4,6,8-тетраметилгликольурил) [1], на более ранней стадии внедрения находится АЛБИКАР (2,6-диметил-4,8-диэтилгликольурил). В последние годы усилиями химиков нашей лаборатории и биологов ИТХ УрО РАН круг фармакологически активных гликольурилов расширился [2]. Синтез и свойства аналогов гликольурилов изучены только на отдельных примерах, хотя как с научной, так и с прикладной точек зрения эти соединения не менее интересны. Поэтому продолжение исследований в области синтеза новых производных гликольурилов и их аналогов и развитие новых аспектов химии этих соединений имеет очень важное значение.

С целью разработки методов получения гликольурилов нового поколения **1a-s** и их гетероаналогов **2a-e** осуществляли ранее не изученные реакции α -уреидо- и α -тиоуреидоалкилирования различных мочевины, содержащих функциональные группы, с использованием ДГИ и 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионов (ДГИТ) в качестве уреидо- и тиюуреидоалкилирующих реагентов (схема 1). Циклоконденсации проводили в условиях кислотного катализа при кипячении (в большинстве случаев) в H_2O или смеси H_2O/i -PrOH в различном соотношении. В каждом отдельном случае методики синтеза бициклов оптимизировались, что позволило разработать направленный метод синтеза широкого круга гликольурилов и их тиюаналогов.

В связи с тем, что большинство гликольурилов и их аналогов представляют собой рацематы, ранее нами выявлена способность некоторых из них образо-

вывать конгломераты (смесь энантиомерных кристаллов) [2]. Для выяснения способности полученных гликольурилов **1** и их монотиоаналогов **2** кристаллизоваться как конгломераты изучены процессы их кристаллизации из H_2O и 30% раствора CH_3OH в H_2O . Установлено, что гликольурилы **1d** и **1i** являются конгломератами.

Для расширения границ применимости диастереоселективных и диастереоспецифичных синтезов гликольурилов проводили разработку новых аналогичных реакций на основе (S)-N-карбамоил- α -аминокислот при использовании ДГИ с метильными заместителями при атомах азота, а также и с фенильными заместителями при циклических атомах углерода (схема 1). Установлено, что большинство этих взаимодействий протекает диастереоселективно и приводит к диастереомерным гликольурилам. Две реакции происходят диастереоспецифично с образованием стереоизомеров **3c** и **4b**. Соотношение диастереомеров **3a** и **3'a** остается постоянным и составляет 1:1. Синтезы гликольурилов **4a-e** и **4'a,c-e** проводили в метаноле, что привело к получению метиловых эфиров гликольурилов за счет этерификации карбоксильных групп.

Строение полученных энантиомерно чистых гликольурилов было доказано на их отдельных представителях методом РСА. В стереоизомере **3c** эти атомы углерода имеют 1(R),5(R)-конфигурацию. На основании данных РСА мы смогли объяснить необычный диастереомерный состав соединения **3a+3'a**. Оказалось, что это соединение кристаллизуется в виде сокристаллизата диастереомеров в соотношении 1:1. Это первый пример сокристаллизации диастереомеров в ряду гликольурилов. Кроме того, метод РСА позволил объяснить строение гликольурилов **4'd + 4'd'**, которые являются сокристаллизатом гликольурилов с карбоксильной и метокси-группой с конфигурацией атомов углерода

(1*R*, 5*R*).

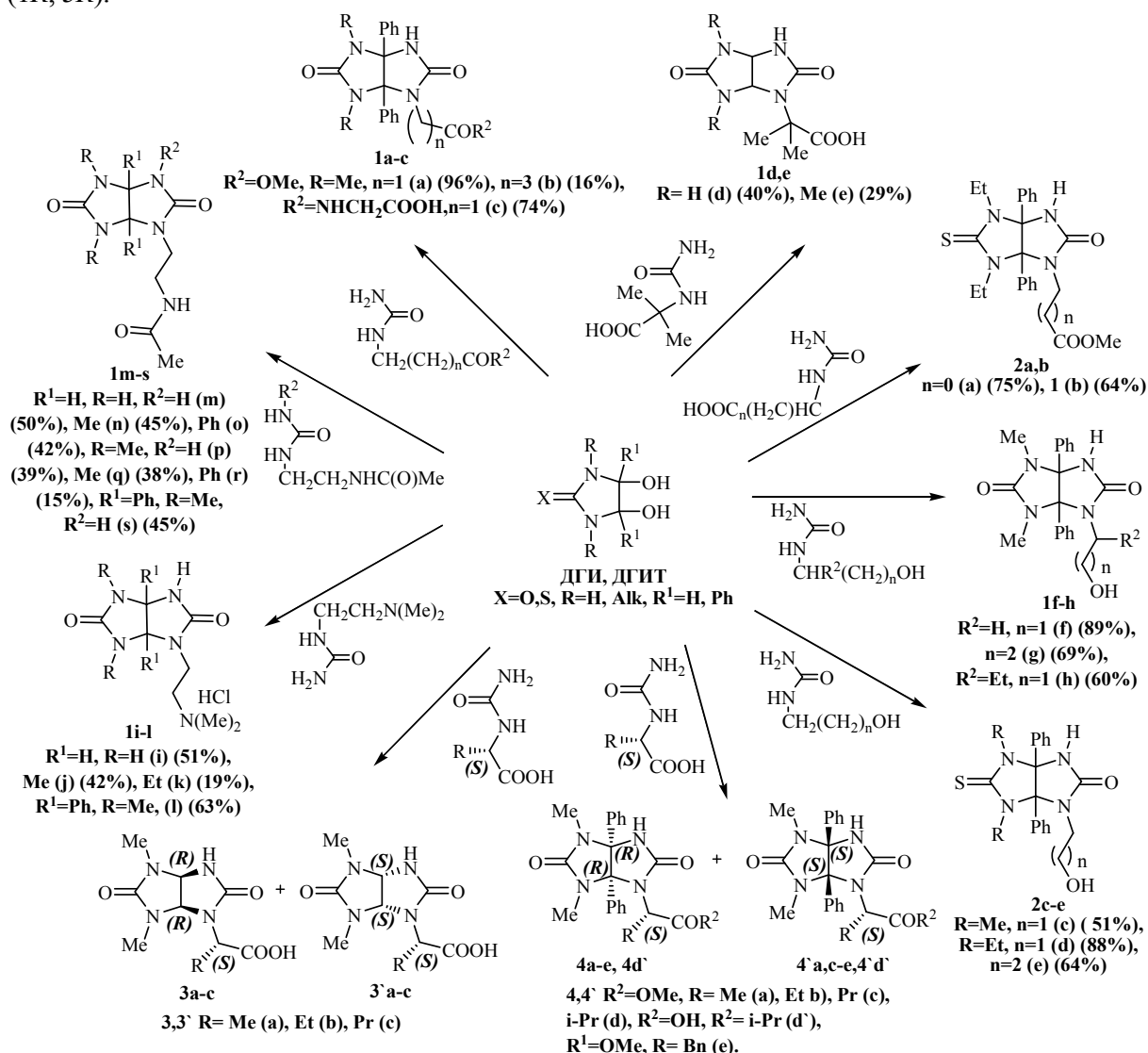


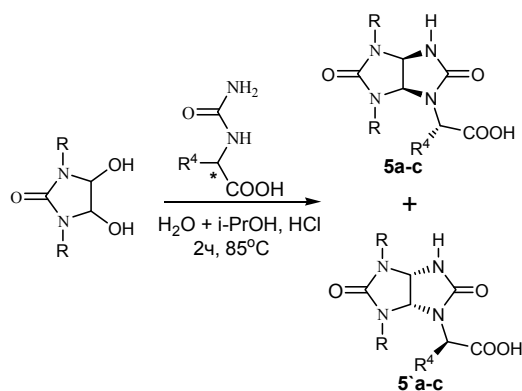
Схема 1

Для разработки новой методологии получения энантимерно чистых гликольурилов были получены рацемические *N*- α -карбамоилгликольурилы **5a+5'a**, **5b+5'b**, **5c+5'c** путем конденсации (*R,S*)-*N*- α -карбамоиламинокислот с ДГИ в условиях диастереоспецифичности (схема 2).

Для всех полученных гликольурилов были выращены кристаллы. Данные РСА которых показывают, что рацематы **5a+5'a** и **5c+5'c** кристаллизуются в виде конгломератов, а рацемат **5b+5'b** конгломерата не образует. На примере полученного нами конгломерата **5a+5'a** нами изучено разделение энантимеров двумя методами – через диастереомерные соли и внесение в качестве затравки одного из

энантимеров. Диастереомерные соли синтезировали с использованием (*S*)-фенитиламина, после гидролиза которых будут получены энантимерно чистые гликольурилы **5a** и **5'a**. С использованием затравки гликольурила **5a**, добавленного к конгломерату, был выделен из смеси энантиомер **5a**.

Новым направлением в развитие химии аналогов гликольурилов является поиск принципиально новых подходов к синтезу тию- и гетероаналогов гликольурилов.



5,5' R⁴ = CH₂CH₂SMe, R = H (a), R⁴ = i-Pr (b), R⁴ = Pr, R = Me (c).

Схема 2

Для расширения круга имидазотриазинов в реакции с ДГИ, имеющих фенильные заместители при C(4) и C(5), введены семикарбазид и амингуанидин и впервые получены новые производные имидазотриазина **6a,b**.

С целью поиска методов синтеза тио- и гетероаналогов гликольурилов нами впервые изучены реакции ДГИ и ДГИТ с HSCN. Установлено, что изученные взаимодействия протекают неоднозначно и приводят к монотиоксо- и дитиоксопроизводным имидазоимидазолидинов **7** и **8** и имидазооксазолидинов **9** и **10**. Образование соединений **7** и **8** с высокими выходами происходит при использовании ДГИ и ДГИТ без фенильных заместителей при атомах углерода. Конденсации ДГИ и ДГИТ с Ph-группами при C(4) и C(5) с HNCS протекают специфично с образованием только продуктов **9** и **10** (схема 3).

Таким образом, в результате проведенных исследований разработаны направленные методы синтеза гликольурилов и их аналогов новой генерации, в том числе имидазотриазинового ряда; осуществлены

новые диастереоселективные и диастереоспецифичные реакции и получены энантиомерно чистые гликольурилы; выявлены новые конгломераты гликольурилов; показана принципиальная возможность разделения на энантиомеры рацемических и конгломератообразующих гликольурилов; обнаружено явление сокристаллизации гликольурилов и открыты новые реакции ДГИ и ДГИТ с HNCS.

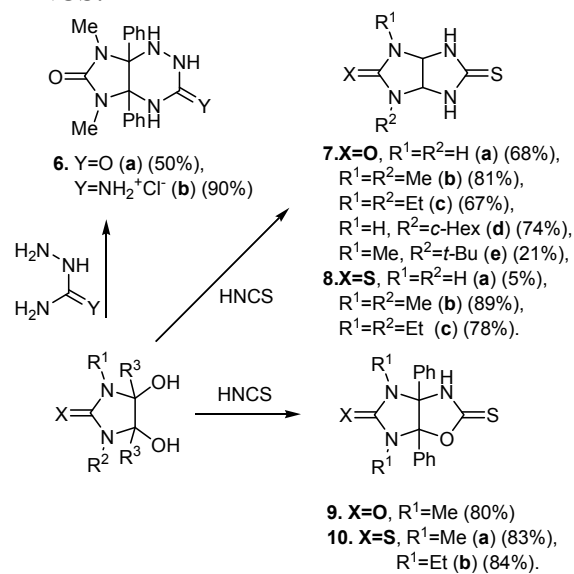


Схема 3

Работа выполнена при поддержке Программы РАН ОХ-9 и гранта РФФИ 08-03-01070а.

Литература

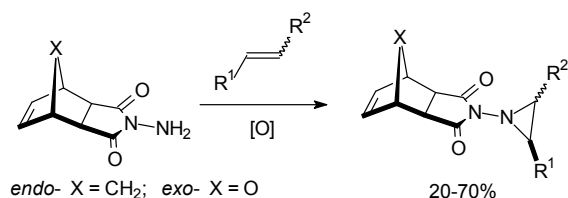
1. Машковский М.Д.(ред.), *Лекарственные средства*, Москва, Новая волна, 2007. Т.1.С. 83.
2. Кравченко А.Н., *Доклады IV Всероссийской конференции*, Пермь, 2007. С.176.
3. Кравченко А.Н., Чикунов И.Е., *Успехи химии*, 75(3), 217 (2006).

Синтез и превращения производных N-аминоазиридина

Кузнецов М.А.

Санкт-Петербургский государственный университет, Университетский пр, д.26,
Санкт-Петербург, 198504, Россия e-mail mak@mail.wplus.net

Окисление N-аминогетероциклов в присутствии разнообразных соединений со связями C=C является общим методом синтеза производных N-аминоазиридина (окислительное аминазиридинирование). Однако набор вводимых в эту реакцию N-аминосоединений реально ограничивался N-аминофталимидом и рядом 3-аминохиназолинов. Мы показали, что хорошие результаты дает окислительное аминазиридинирование легко доступными непредельными каркасными N-аминоимидами, имеющими как *эндо*-[1], так и *экзо*- конфигурацию.

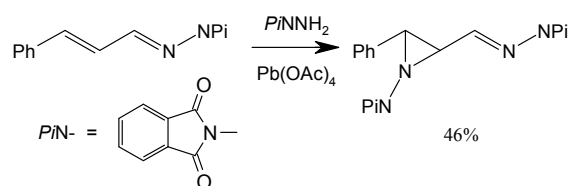


Любопытно, что ни в одном случае нам не удалось выделить продуктов "самоазиридинирования" исходных непредельных аминоимидов.

Идущее в тех же условиях окислительное присоединение N-аминофталимида к различным азо- и нитрозосоединениям гладко приводит к аддуктам по неподеленной паре электронов атома азота – фталимидоазиминам и фталимидодиазеноксидам, соответственно. Продуктами окислительного присоединения N-аминофталимида и 2-этил-3-аминохиназолинона к сопряженным и несоепряженным азоалкенам, содержащим как олефиновый фрагмент, так и азогруппу, оказываются соответствующие алкенилазиимины, C-азоазиридины и даже 1,2,3-триазолы, которые образуются, по-видимому, в результате вторичных превращений часто нестабильных C-азоазиридинов [2].

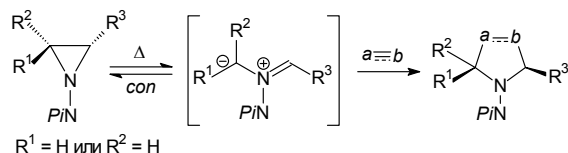
Несмотря на то, что в группе >C=N имеется как π-связь, так и НЭП атома азота, сведений об окислительном при-

соединении N-аминосоединений к имидам в литературе нет. Более того, в соединениях с фрагментом C=C-C=N в реакцию не вступает не только связь C=N, но и обычно высокоактивная сопряженная связь C=C. Единственным исключением служит проведенное нами недавно окислительное присоединение N-аминофталимида к фталоилгидразону коричневого альдегида:



Вместе с тем, если связь C=N входит в состав ароматического гетероцикла (алкенилпиридин, алкенилпиразолы, 1,3,4- и 1,2,4-оксадиазолы), то в результате присоединения по сопряженному с ним алкенильному заместителю гладко получаются соответствующие (2-азиридирил)гетероциклы [3].

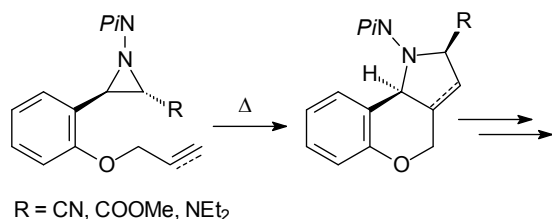
Известно, что азиридины со стабилизирующими заместителями при атомах углерода способны термически (контр-таторно) или фотохимически (дисротаторно) раскрываться по связи C-C в соответствующие 1,3-диполи, азометинилиды. В согласии с этим, термолиз ряда 2,3-дизамещенных N-фталимидоазиридинов с электроноакцепторными заместителями в присутствии 1,3-диполярофилов приводит к соответствующим N-фталимидоазолам или продуктам их дальнейших превращений [4].



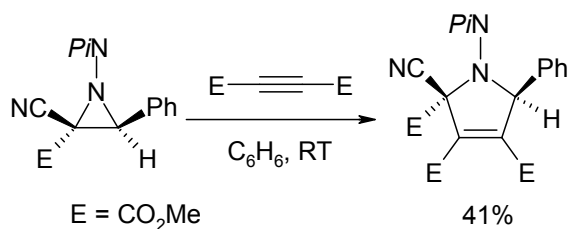
Примечательно, что, несмотря на жесткие условия (нагревание до 150-220°C), образование аддуктов идет полностью стереоспецифично и в высокой

степени стереоселективно. По нашему мнению, это является следствием согласованного механизма обеих стадий.

Внутримолекулярный вариант этого превращения, также стереоспецифично, дает конденсированные производные N-фталимидазолов или продукты их дальнейших трансформаций.

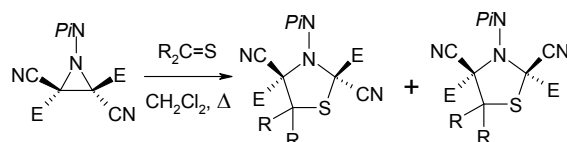


Принципиальная возможность термического раскрытия N-фталимидазиридинов в соответствующие N-фталимидазозетинилиды была показана группой французских авторов еще в начале 80-х годов на примере реакции ДМАД с N-фталимидазиридинами, содержащими три или четыре акцепторных заместителя. В этом случае образование аддуктов происходило уже при 80°C и даже при комнатной (!) температуре, однако их пространственное строение установлено не было. Повторение этих опытов привело к неожиданному результату: оказалось, что в реакции ДМАД с тризамещенным азиридином получается 3-пирролин с сохранением относительного пространственного расположения заместителей, а не с их обращением!

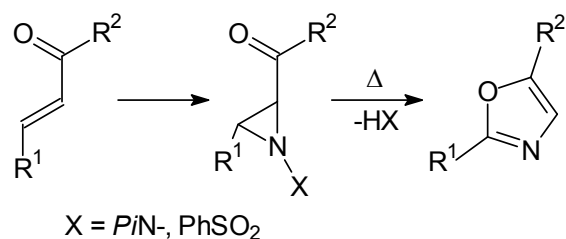


Так же протекает взаимодействие этого фталимидазиридина с тиокетонами. А реакция тиокетонс с тетразамещенным фталимидазиридином приводит к смесям пространственных изомеров. Объяснением этому может служить как несогласованный механизм присоединения, так и *цис-транс*-изомеризация первоначально образующегося диполя (что,

впрочем, менее вероятно).



В ходе этих исследований мы обнаружили, что циклоприсоединение N-фталимидазиридинов с карбонильной группой при атоме углерода трехчленного цикла часто сопровождается побочным образованием оксазолов, причем иногда этот процесс становится основным. Мы показали, что это превращение носит общий характер и, в сочетании с окислительным аминазиридинированием, может служить удобным методом синтеза оксазолов из доступных непредельных карбонильных соединений.



Еще один вариант перехода от непредельных карбонильных соединений к оксазолам дает использование в качестве уходящей группы арилсульфинильного остатка.

Литература

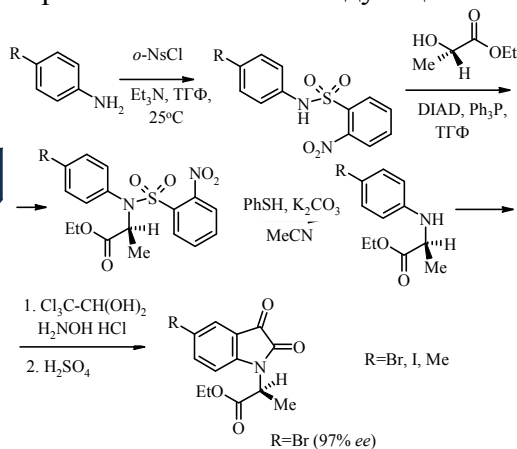
1. Zibinsky M., Butkevich A.N., Kuznetsov M.A., *Tetrahedron Lett.*, 49, 5505 (2008).
2. Бучака С.М., Кузнецов М.А., Шантль Й.Г., *ХГС*, 2005, 1573.
3. Игнатенко О.А., Кузнецов М.А., Селиванов С.И., *ЖОрХ*, 43, 1048 (2007).
4. Кузнецов М.А., Панькова А.С., Ушков А.В., Селиванов С.И., *ЖОрХ*, 44, 1807 (2008).

Новые подходы к синтезу азотсодержащих гетероциклов с хиральным заместителем при атоме азота

Куркин А.В., Берновская А.А., Белов Д.С., Бухряков К.А., Уткина А.А., Юровская М.А.

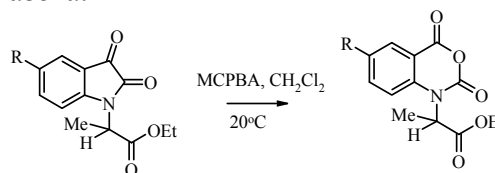
Химический факультет Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова
Ленинские горы, Москва, 119991, Россия, e-mail: indole@mail.ru

Азотистые гетероциклические соединения по праву занимают одно из ведущих мест среди природных и синтетических лекарственных препаратов. Наметившаяся в последние годы тенденция использования в качестве лекарств не-рацемических соединений требует разработки новых универсальных методов синтеза таких структур, содержащих хиральный заместитель при атоме азота. Ранее в нашей группе были разработаны различные подходы к синтезу индолов с хиральным заместителем при атоме азота [1-2]. Одна из этих методологий может быть с успехом распространена и на другие гетероциклические системы. Такой системой, например, является изатин, биологическая активность производных которого широко известна. Однако до наших работ сведений о его хиральных производных в литературе не было. Использование в качестве исходных соединений хиральных N-алкиланилинов, разработанный нами метод синтеза которых основан на реакции Мицунобу [3], позволило получить их (по методу Зандмейера) с высокой энантиомерной чистотой по следующей схеме:

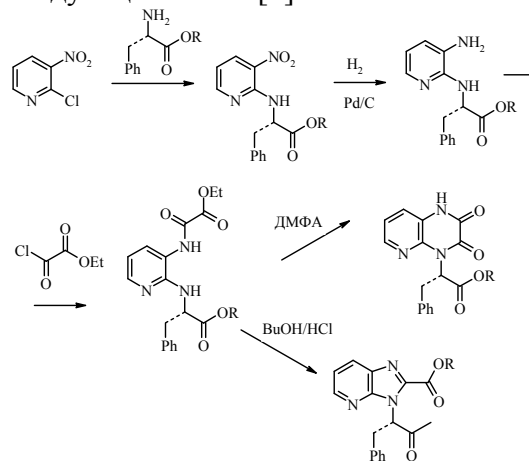


Синтезированные производные изатина привлекают внимание не только как потенциальные биологически активные соединения, но и в качестве исходных

соединений для трансформации в другие гетероциклы. Так, нам удалось осуществить окислительную трансформацию полученных изатинов в изатовые ангидриды с хиральным заместителем при атоме азота:

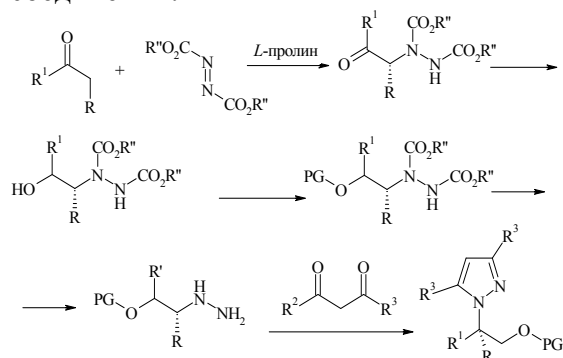


Универсальность предлагаемого подхода можно продемонстрировать на примере синтез новых конденсированных гетероциклических систем на основе пиридина. Нам удалось аннелировать к пиридиновому ядру фрагменты пиразина и имидазола с хиральными заместителями при атоме азота по следующей схеме [4]:

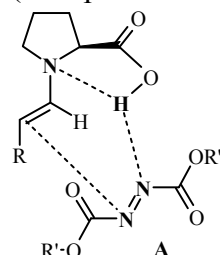


Совершенно иной подход был разработан нами для синтеза производных пиразола с хиральным заместителем при атоме азота. Следует отметить, что известны производные пиразола проявляющие анорексигенную активность. В медицинской практике нашел применение препарат Римонабант, используемый для лечения ожирения. Наш синтетический подход основан на ином варианте стереоселективного создания связи C-N.

Мы впервые применили для синтеза пиразолов, содержащих хиральный заместитель при атоме азота, недавно опубликованную реакцию направленного стереоселективного, катализируемого *L*-пролином, α -аминирования альдегидов с использованием азидадикарбоксилатов в качестве источника азота [5]. Эта реакция приводит к образованию производных оптически активных α -гидразинальдегидов, которые служат удобными хиральными синтонами, в том числе и для построения пиразольного цикла. Метод состоит в последовательном проведении реакции α -аминирования и восстановления *in situ* карбонильной группы, защиты гидроксильной группы, удаления карбоксиматной защиты и, наконец, циклизации в пиразолы с использованием различных 1,3-дикарбонильных соединений. Эта реакция приводит к образованию производных оптически активных α -гидразинальдегидов, которые служат удобными хиральными синтонами, в том числе и для построения пиразольного цикла. Метод состоит в последовательном проведении реакции α -аминирования и восстановления *in situ* карбонильной группы, защиты гидроксильной группы, удаления карбоксиматной защиты и, наконец, циклизации в пиразолы с использованием различных 1,3-дикарбонильных соединений.

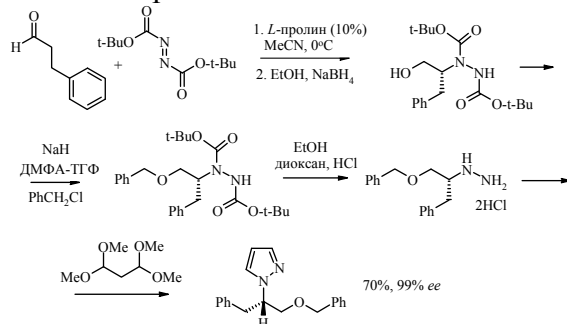


Наблюдаемая стереохимия может быть объяснена предварительным образованием енамина из пролина и альдегида с последующей координацией его с азидадикарбоксилатом за счет водородных связей (интермедиат **A**)



Стереоселективному образованию связи C-N способствует *анти*-положение заместителя R по отношению к карбоксильной группе пролина и образование энергетически выгодного шестичленного переходного состояния.

Эта методология привела к получению пиразола с хиральным заместителем при атоме азота с очень высокой энантиомерной чистотой:



Литература:

1. А.В.Куркин, Н.Е.Голанцов, А.В.Карчава, М.А. Юровская, *ХГС*, №1, 78-86 (2002).
2. А.В.Куркин, В.В.Нестеров, А.В.Карчава, М.А. Юровская, *ХГС*, №11, 1665-1677 (2003).
3. Т. Fukuyama, С.К. Jow, М. Cheung, *Tet.Lett.*, 36(36), 6373-6374 (1995).
4. А.В.Куркин, К.В. Бухряков, М.А. Юровская, *ХГС*, №2, 78-86 (2009).
5. А.В.Куркин, А.А. Уткина, М.А. Юровская, *ХГС*, №1, 127-128 (2008).

Синтез некоторых хиральных терпеноидных гетероциклических соединений

Кучин А.В., Фролова Л.Л., Кадуцкий А.П., Козлов Н.Г.

Институт химии Коми УрО РАН, Сыктывкар, ул. Первомайская 48, 167982, Россия
e-mail: kutchin-av@chemi.komisc.ru

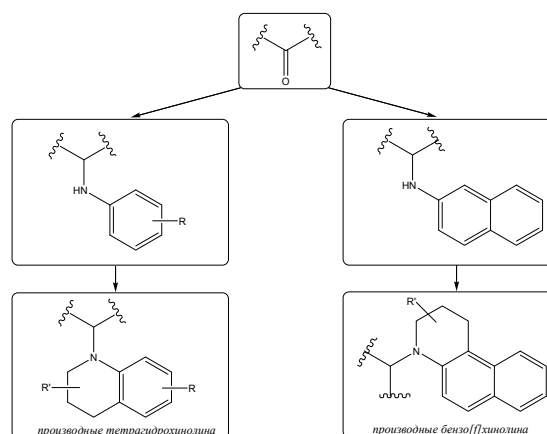
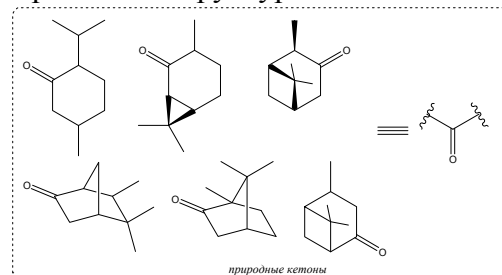
Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси 220072,
Минск, ул. Сурганова, 13, e-mail: loc@ifoch.bas-net.by

Гетероциклические соединения с хиральными заместителями широко используются в качестве лекарственных препаратов, красителей, полупродуктов и катализаторов асимметрического синтеза. В настоящее время известны многочисленные синтетические стратегии, обеспечивающие получение азотсодержащих гетероциклов на основе различных ариламинов.

Целью работы является структурная модификация природных монотерпенов, направленная на получение потенциально практически ценных соединений, в том числе технологических добавок и биологически активных веществ. Использование природных терпеновых производных в качестве синтонов в реакциях конденсации позволит при конструировании синтетических аналогов природных биомолекул получить новые хиральные и оптически активные полиядерные полифункциональные гетероциклические структуры с комплексом полезных свойств. Разрабатываются регио- и стереоселективные методы синтеза новой группы полиядерных гетероциклических структур на основе природных терпеноидов, представляющих интерес как биологически активные вещества, лиганды для комплексов переходных металлов, полупродукты и реагенты для органического, в том числе асимметрического синтеза.

Синтез оптически активных полифункциональных терпенов базируется на широко распространенном и доступном природном монотерпене – альфа-пинене с использованием реакций окисления, восстановления, гидроборирования-окисления, конденсации и др. Получены оптически активные диолы, кетоны, дикетоны, имины и амины пинановой и

борнановой структуры.



Предполагается провести функционализацию полученных ранее терпенофенолов (получение аминопроизводных, введение гидроксильной группы) и изучение их биологической активности. Методика исследования включает также, получение терпенсодержащих аминов; синтез производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов мультикомпонентной конденсацией терпенсодержащих аминов, формальдегида и СН-кислот; синтез производных бензакридина конденсацией терпенофенолов и ариламина и СН-кислот.

Реакция каскадной гетероциклизации (циклоконденсации) с участием ароматических альдегидов, аминов и циклических β -дикетонов наиболее эффективный метод синтеза производных бензо[а]акридина, 4,7-фенантролина и других конденсированных азатероциклов.

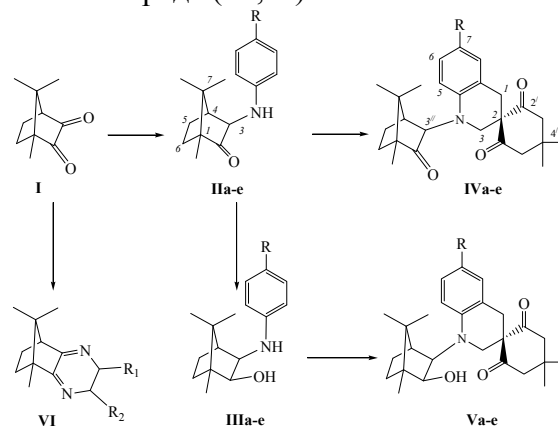
Камфорохинон, благодаря ряду функ-

циональных и структурных особенностей, а так же доступности в виде обеих энантиомерных форм, является удобным исходным соединением для асимметрического синтеза. Нами осуществлено восстановительное аминирование энантиомерно чистого (–)-камфорохинона (I) рядом ароматических аминов.

Реакция протекает регио- и стереоселективно и приводит к образованию 3-ариламинопроизводных камфоры (II) с выходами 75-90 %. Аминированию подвергается исключительно стерически более доступная карбонильная группа в положении 3 бициклического ядра, а карбонильная группа в положении 2 не затрагивается. Аминогруппа в продуктах имеет экзо-ориентацию, что соответствует избирательной атаке объемного триацетоксиборгидридного аниона на промежуточную молекулу кетимина со стерически наименее затрудненной стороны. Последующее восстановление аминокетонов (II) боргидридом натрия протекает также стереоселективно, давая 3-экзо-ариламиноизоборнеолы (III).

Продолжая реализовывать концепцию синтеза азотсодержащих гетероциклов с природными заместителями, мы разработали метод получения производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина, содержащих в структуре хиральные фрагменты камфары или изоборнеола. При

обработке димедоном в присутствии формальдегида полученные ариламины (II, III) циклизируются в спироциклические производные 1,2,3,4-тетрагидрохинолинового ряда (IV, V).



где R=CH₃ (II-Va), OCH₃ (II-Vб), OC₂H₅ (II-Vв), C₆H₅ (II-Vг), OC₆H₄ (II-Vд).

Литература

1. Tonkikh N., Duddeck H., Petrova M., Neilands O., Strakovs A. *Eur. J. Org. Chem.*, 7, 1585 (1999)
2. Козлов Н.Г., Гусак К.Н., Скатецкий В.В. *ЖОрХ*. 42 (1), 119 (2006).
3. И.А. Дворникова, Л.Л. Фролова, А.В. Кучин, И.П. Белецкая. *ЖОрХ*. 43(3), 357 (2007)
4. Е.Н. Адаменко, Л.Л. Фролова, М.В. Пантелеева, А.В. Кучин. *Химия природных соединений*. №1 50 (2007)

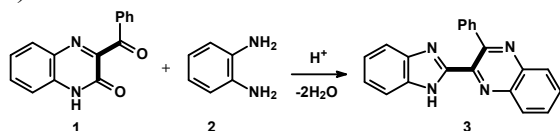
Новая перегруппировка в ряду 3-замещенных хиноксалин-2(1H)онов – простой и эффективный метод синтеза бензимидазолов

**Мамедов В.А., Сайфина Д.Ф., Калинин А.А., Муртазина А.М., Жукова Н.А.,
Хафизова Е.А., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А.**

Учреждение Российской академии наук
Институт органической и физической химии имени А.Е. Арбузов КазНЦ РАН
420088, Казань, ул. Арбузова, 8; e-mail: mamedov@iopc.knc.ru

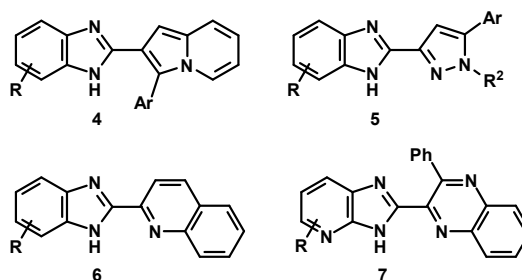
Бензимидазольная система входит в состав многих физиологически активных веществ, в том числе витамина В₁₂, соединений, обладающих противовирусной и противоопухолевой активностью, средств, используемых в ветеринарии, фунгицидов. Наиболее часто применяемые методы синтеза бензимидазольной системы включают в себя взаимодействие 1,2-фенилендиаминов и их производных с различными производными карбоновых кислот. Практически все эти методы являются модификациями классических реакций Филлипса-Ладенбурга и Вайденхайгена, включающих в себя конденсацию *орто*-фенилендиамина с кислотами (или их производными) и альдегидами соответственно. Невысокие выходы целевых продуктов, либо невозможность использования этих методов для введения бензимидазольной системы в состав различных гетероциклических соединений, ограничивают диапазон их применения. Если методы синтеза гетероциклической системы, в которую планируется ввести бензимидазольный фрагмент, также ограничены и не позволяют ввести необходимые функциональные группировки, то задачи синтетиков усложняются.

Ранее нами была обнаружена новая перегруппировка в системе 3-бензоилхиноксалин-2(1H)он **1** и 1,2-фенилендиамин **2**, протекающая в кипящей уксусной кислоте с образованием 3-фенил-2-(бензимидазоллил-2)хиноксалина **3**.



В докладе рассматриваются возможно-

сти использования этой перегруппировки для синтеза различных 2-замещенных бензимидазолов и их азааналогов типа **4**, **5**, **6**, **7** и др.



Также обсуждаются механистические аспекты рассматриваемой перегруппировки и спектральные особенности производных бензимидазолов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 07-03-00613-а и 07-03-00391) и Государственного контракта № 02.512.11.2237 федеральной целевой программы “Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007-2012 годы”.

Литература

1. Mamedov V.A., Saifina D.F., Rizvanov I.Kh., Gubaidullin A.T. *Tetrahedron Letters*. 49(31), 4644, **2008**.
2. Mamedov V.A., Saifina D.F., Gubaidullin A.T., Saifina A.F., Rizvanov I.Kh. *Tetrahedron Letters*. 49(43), 6231, **2008**.

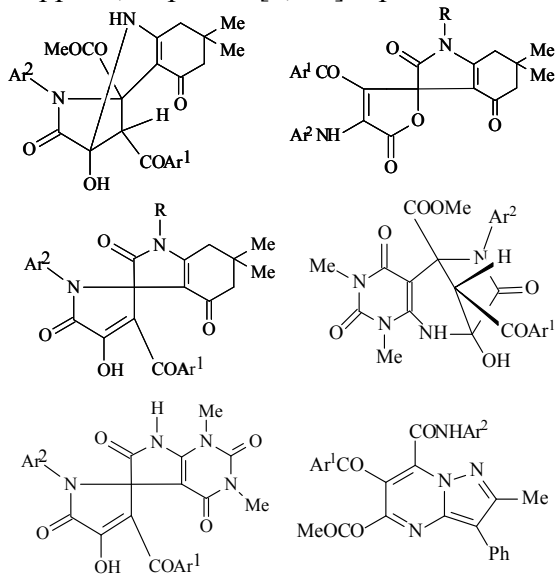
Синтез новых гетеросистем на основе диоксогетероциклов

**Масливец А.Н., Алиев З.Г., Денисламова Е.С., Силайчев П.С., Дмитриев М.В.,
Масливец В.А., Тутынина Н.М., Мокрушин И.Г., Степанова Е.Е.**

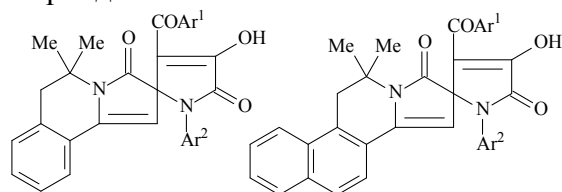
Пермский государственный университет, ул. Букирева, д.15,
Пермь, 614990, Россия e-mail: koh2@psu.ru

Пятичленные диоксогетероциклы (фуран-2,3-дионы, 1*H*-пиррол-2,3-дионы, в том числе аннелированные по стороне [a] азагетероциклами) в течение последних 30 лет привлекают внимание химиков-синтетиков. Нуклеофильные рециклизации и гетероциклизации диоксогетероциклов и термические превращения гетерокумуленов, генерируемых на их основе, представляют собой удобные методы построения зачастую ранее недоступных конденсированных, мостиковых и спиро-бис-гетеросистем.

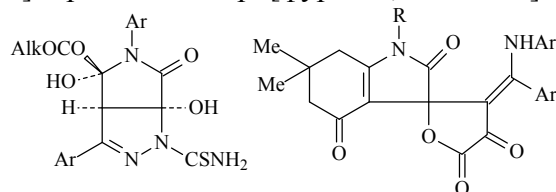
Нуклеофильные рециклизации и гетероциклизации 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием CH₃NH и NH₂NH 1,3-бинуклеофилов приводят к построению гетеросистем 8,11-диазатрицикло[7.2.1.0^{2,7}]-додекана, спиро[фуран-2,3'-индола], спиро[индол-3,2'-пиррола], 4,6,8,11-тетраазатрицикло[7.2.1.0^{2,7}]-додекана, пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-спиро-2'-пиррола, пиазоло[1,5-*a*]пиримидина.



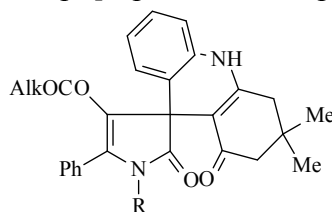
На основе реакций 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с енаминами ряда изохинолина разработан новый способ синтеза спиро-бис-гетероциклов и в том числе 16-спирозамещенных 13-азагонанов – высоко биологически активных аналогов стероидов.



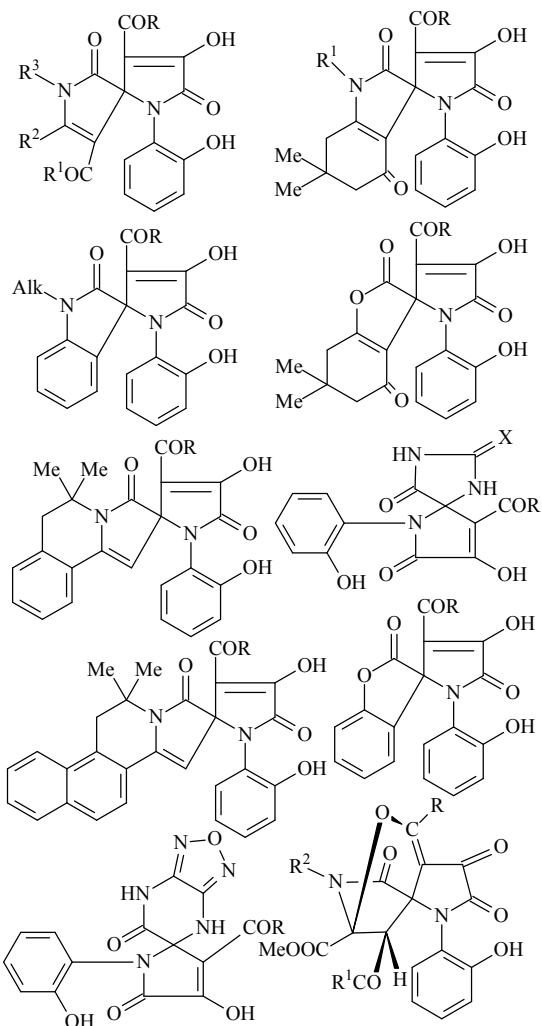
Взаимодействие 1,5-диарил-4-алкоксалил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,2- и 1,3-бинуклеофилами приводит к образованию гетеросистем пирроло[3,4-*c*]пиазола и спиро[фуран-2,3'-индола].



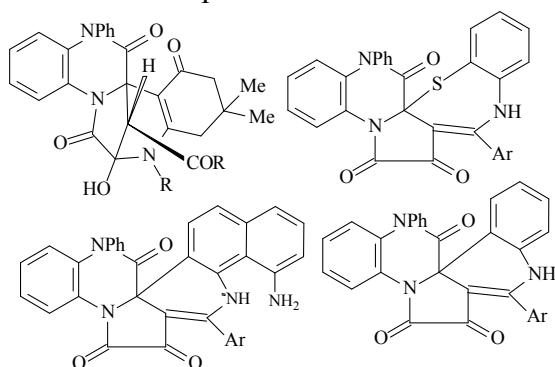
4-Алкоксикарбонил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионы реагируют с *N*-арилиминами димедона как с 1,5-бинуклеофилами с образованием гетеросистемы спиро[акридин-9,3'-пиррола].



Рециклизации 3-ацилпирроло[1,2-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов под действием 1,3-CH₃NH, CH₃OH, NH₂NH бинуклеофилов – путь построения спиро-бис-гетероциклов и мостиковых азагетеросистем.

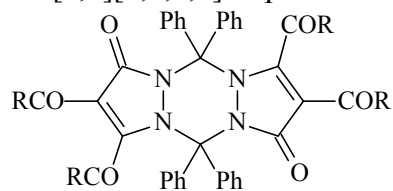


Реакции 3-ацилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4-трионов с бинуклеофилами обычно протекают с сохранением исходной гетеросистемы, что позволяет проводить нуклеофильную «надстройку» мостиковых или конденсированных азагетероциклов.

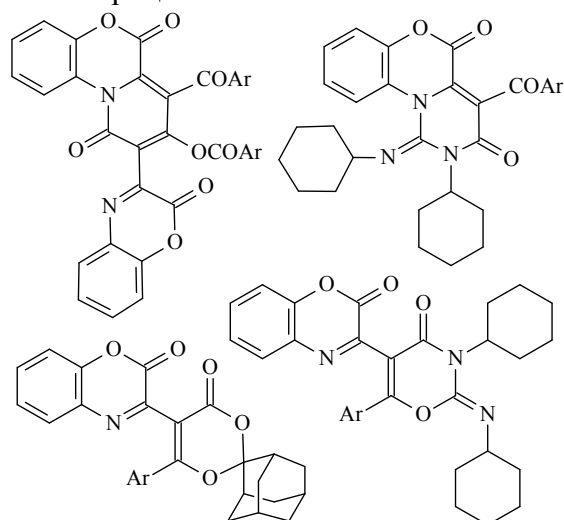


Термолиз 1-метиленамино-1*H*-пиррол-2,3-дионов приводит к генерированию первых представителей класса гидразоноилкетенов, циклизующихся в азометинимины, подвергающиеся димеризации «голова к хвосту» в

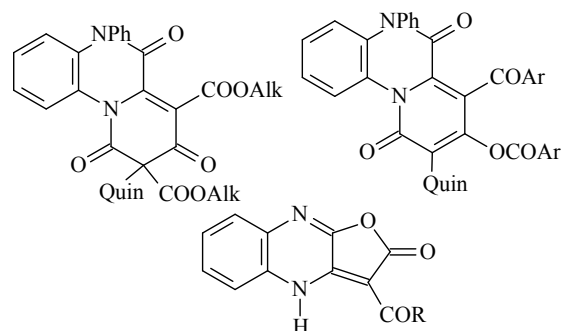
дипиразоло[*a,d*][1,2,4,5]тетразины.



Термолиз 3-ацилпирроло[1,2-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов приводит к генерированию арил(бензоксазинил)кетенов, участвующих в реакциях [4+2]присоединения с активными диенофилами с образованием конденсированных гетеросистем и ансамблей гетероциклов.

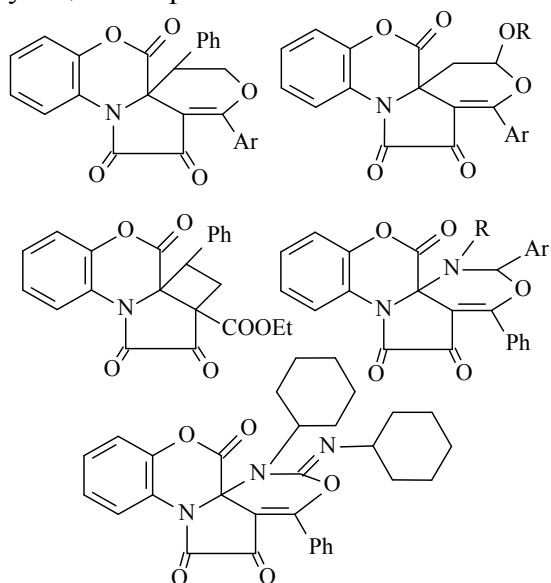


Термолиз 3-ацилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4-трионов приводит к генерированию ацил(хиноксалинил)кетенов, стабилизирующихся внутри- либо межмолекулярно.

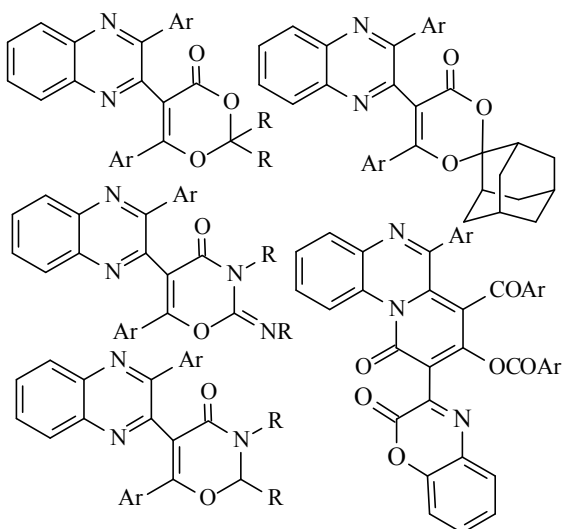


3-Ацилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4-трионы способны к участию в качестве гетеродиенов фрагментом $C^{3a}=C^3-C=O$ в термически инициируемых реакциях [4+2]циклоприсоединения, а фрагментом $C^{3a}=C^3$ в фотохимически инициируемых реакциях

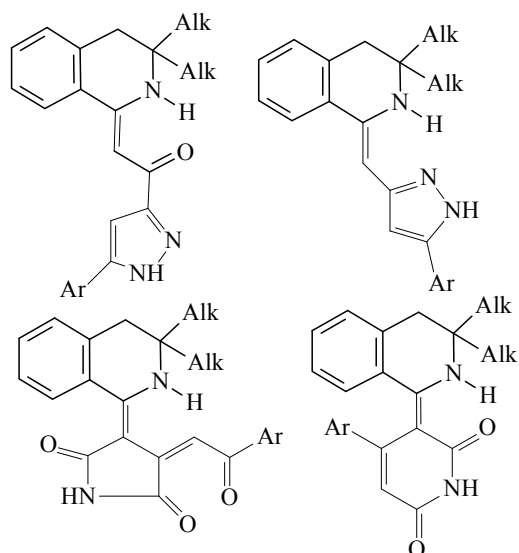
[2+2]циклоприсоединения, с полярными диенофилами с образованием соответствующих гетеросистем.



Термолиз 4-хиноксалинилфуран-2,3-дионов приводит к генерированию арил(хиноксалинил)кетенов, участвующих в реакциях [4+2]присоединения с диенофилами с образованием ансамблей гетероциклов и конденсированных гетеросистем.



На основе взаимодействия 5-арилфуран-2,3-дионов и их производных с бинуклеофилами ряда изохинолина получены малодоступные ансамбли гетероциклов.



Структуры ключевых продуктов синтеза подтверждены РСА.

Возможность практического использования полученных результатов заключается в том, что производные диоксегетероциклов являются аналогами естественных метаболитов живого организма и при весьма низкой токсичности проявляют разнообразную фармакологическую активность: противовоспалительную, анальгетическую, противомикробную, антигипоксическую, противосудорожную, противоопухолевую активности, что является важным прикладным аспектом в исследовании их превращений.

Отдельные фрагменты работы опубликованы в журналах Tetrahedron 5319 (2004), Mendeleev Comm. 75 (2004), 158, 163 (2005), ЖОрХ 1094, 1405, 1840 (2004), 1101 (2005), 463, 475, 787 (2006), 103, 111, 148, 152, 634, 1335, 1339, 1343, 1579 (2007), 587, 612, 706, 710, 777, 848, 943, 1103, 1197, 1202, 1418, (2008), ХГС 124, 288, 629, 1501 (2004), 3 (2006), ЖСХ 187 (2004), получены Патенты РФ 2238272, 2233843, 2240320, 2240323, 2257386, 2281286, 2294330, 2304581, 2320660, 2316557, (2004-2008) на способы синтеза и биологическую активность продуктов синтеза.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты 07-03-96036, 08-03-01032).

Синтез и трансформация азотсодержащих гетероциклов в ионных жидкостях

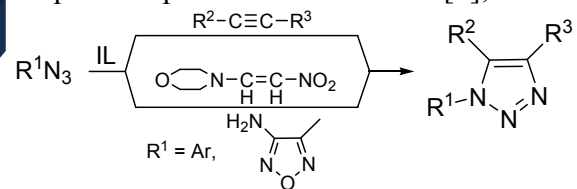
Махова Н.Н., Сыроешкина Ю.С., Кузнецов В.В., Петухова В.Ю.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
Ленинский пр-т, 47, Москва, 199991, Россия e-mail: mnn@ioc.ac.ru

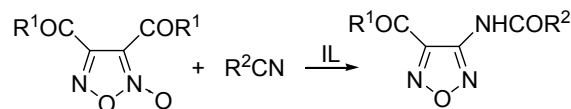
Одним из направлений исследований лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН является использование ионных жидкостей (ИЖ) в качестве реакционной среды для синтеза и трансформации азотсодержащих гетероциклов (фуразанов, фуроксанов, диазиридинов) – потенциальных биологически активных и высокоэнергетических соединений. Из ИЖ были выбраны наиболее доступные диалкилимидазолиевые ИЖ [bmim][emim][X] (X = BF₄, PF₆, HSO₄), которые сохраняют жидкое состояние при комнатной температуре (RTIL). ИЖ в последние годы широко используются как потенциальные заменители обычных органических растворителей для различных химических процессов [1,2]. ИЖ имеют существенные преимущества перед обычными органическими растворителями – они не горючи, не летучи, могут быть регенерированы и использованы повторно. Кроме того, в ИЖ ускоряются многие химические процессы [3]. В ходе проведенных исследований было установлено:

1. ИЖ существенно ускоряют реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения:

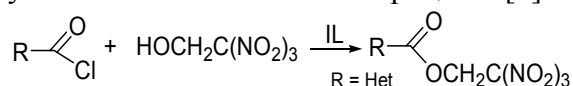
1) арил- и фуразанилазидов к ацетиленам и енаминам, причем для несимметрично производных ацетилена возрастает региоселективность [4];



2) нитрилоксидов к активированным нитрилам в процессе трансформации диацилфуроксанов в ациламинофуразаны [5].

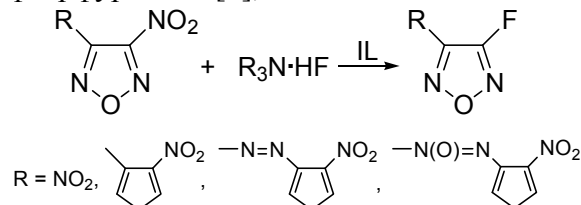


2. ИЖ оказались очень эффективной реакционной средой для получения высокоэнергетических соединений, в частности тринитроэтиловых эфиров карбоновых кислот путем конденсации соответствующих хлорангидридов и тринитроэтанола, причем в отличие от известных методик, реакции проводятся без нагревания при комнатной температуре, что значительно увеличивает безопасность процесса [6].

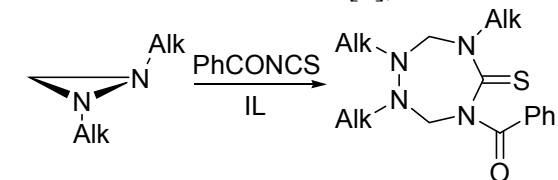


3. В ИЖ удастся провести реакции, которые в обычных растворителях осуществить не удастся:

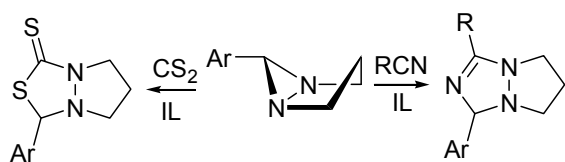
1) впервые удалось получить фторфуразаны [7];



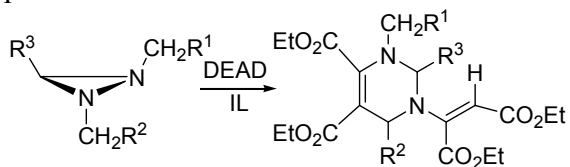
2) семичленные тетразепантионы были получены при взаимодействии легко доступных 1,2-диалкилдиазиридинов с бензоилизотиоцианатом [8];



3) впервые удалось встроить молекулы сероуглерода и активированных нитрилов в диазиридиновый цикл [9,10];



4) при взаимодействии диэтилацетиленидикарбоксилата с 1,2-ди и 1,2,3-триалкилдиазиридинами неожиданно получены производные тетрагидропиримидина.



Литература

1. Welton T., *Chem Rev.*, **99**, 2071 (1999).
2. Wasserchied P. and Keim W., *Ang. Chem., Int. Ed. Engl.*, **39**, 3772 (2000).
3. *Ionic Liquids in Synthesis*, eds. Wasserchied P. and Welton T., Wiley-VCH, 2003, P.380.
4. Seregin I.V., Batog L.V. and Makhova N.N., *Mendeleev Commun.*, 83 (2002).
5. Seregin I.V., Ovchinnikov I.V., Makhova N.N., Lyubetsky D.V. and Lyssenko K.A., *Mendeleev Commun.*, 230 (2003).
6. Sheremetev A.B., Alexandrova N.S. and Yudin I.L., *Mendeleev Commun.*, 163 (2006).
7. Sheremetev A.B. and Yudin I.L., *Mendeleev Commun.*, 204 (2005).
8. Shectsov F.V., Kuznetsov V.V., Kislukhin A.A., Petukhova V.Yu., Strelenko Yu.A. and Makhova N.N., *Mendeleev Commun.*, 218 (2006).
9. Syroeshkina Yu.S., Kuznetsov V.V., Lyssenko K.A. and Makhova N.N., *Mendeleev Commun.*, **18**, 42 (2008).
10. Syroeshkina Yu.S., Kuznetsov V.V., Struchkova M. I., Epishina M.A. and Makhova N.N., *Mendeleev Commun.*, **18**, 207 (2008).

Пери-замещенные карбонильные и пери-аннелированные гетероциклические соединения – новые объекты органической химии

Межерицкий В.В.

НИИ физической и органической химии Южного Федерального Университета (НИИ ФОХ ЮФУ),
344090 г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2, e-mail: mezher@ipoc.rsu.ru

Также как *орто*-замещенные карбонильные производные бензольного (1) ряда играют важную роль в синтезе *орто*-аннелированных гетероциклов (3), так и ароматические *пери*-замещенные альдегиды, кетоны и карбоновые кислоты (5) выступают в качестве универсальных предшественников *пери*-аннелированных гетероциклических систем (7). Простейшими «*пери*-представителями» указанного типа, построенными на ароматическом ядре являются производные нафталина (5, 7). В *пери*-положении к карбонильной группе могут находиться различные заместители, однако мы ограничимся рассмотрением лишь *пери*-гидрокси- и *пери*-аминонафтоильных соединений (5, X= O, NR) и получаемых из них *пери*-аннелированных гетероциклических систем (7).

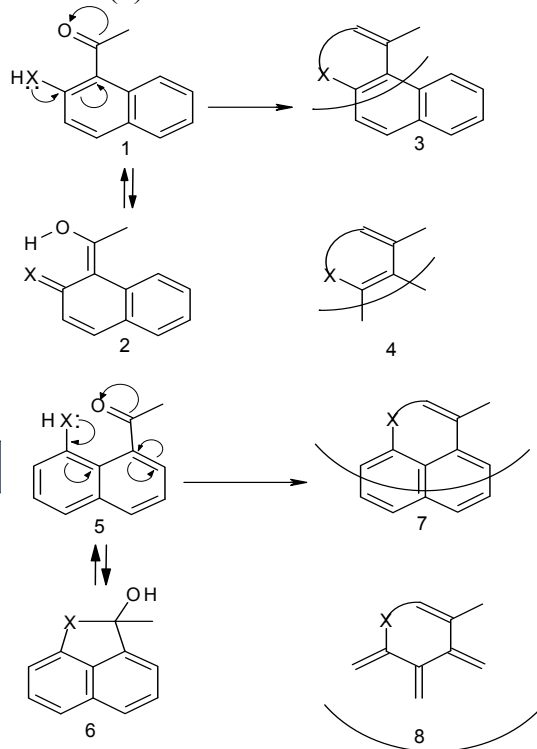


Рис. 1.

Чем *орто*-замещение отличается от *пери*-замещения? Дело в том, что гид-

рокси или аминогруппа, соседствующие с карбонильной группой в *пери*-положениях, отличаются от таких же функциональных заместителей, расположенных в *орто*-положениях ароматического ядра, разнонаправленным действием друг на друга через ароматическую π -систему. Иными словами заместители в *орто*-положениях имеют совпадающую ориентацию (1), а в *пери*-положениях прямо противоположную (5). По направлению взаимных электронных влияний друг на друга *пери*-замещенные производные схожи с *мета*-замещенными карбонильными соединениями. Эта особенность строения *пери*-замещенных соединений лишает их возможности участия в таких фундаментальных для ароматических систем превращениях, как бензоидно-хиноидная таутомерия (1→2), электроциклические реакции циклоприсоединения, процессы хелатирования металлов и др. Вместо бензоидной-хиноидной таутомерии у *пери*-замещенных возможна кольчаточная таутомерия (5→6).

Чем *орто*-аннелирование отличается от *пери*-аннелирования? Особенность *орто*-аннелирования состоит в том, что родоначальный моnogетероцикл (4) в качестве структурного элемента включен в конденсированную систему (3) с сохранением своей электронной структуры и, формально, может быть вычленен из нее без изменения пространственного и электронного строения. Более того, *орто*-аннелированные гетероциклические соединения в значительной мере сохраняют такие фундаментальные характеристики моnogетероциклических предшественников, как π -избыточность и π -дефицитность, определяемые характером гибридизации гетероатома.

Специфика *пери*-аннелирования

заклучается в отсутствии такого структурного элемента, который можно было бы определить как родоначальный моногетероцикл. Поэтому минимальной структурной единицей является трициклическое ядро с общим для трех колец углеродным атомом (7). Под моногетероциклами подразумеваются гетероциклические соединения с замкнутой π -системой. В этой связи формально выделенный структурный фрагмент (8) не может считаться таковым.

Производные нафталина, несущие в соседних *пери*-положениях нуклеофильную ($X=O$, NR , рис.2) и карбонильную группы играют важную роль не только в качестве потенциальных предшественников *пери*-аннелированных гетероциклических систем, но и являются уникальными моделями для изучения так называемых «*пери*-эффектов» (водородные связи, электрофил-нуклеофильные взаимодействия, кольчатая таутомерия и др., существующие между *пери*-расположенными заместителями). Знание особенностей конформационного строения *пери*-гидроксикарбонильной группировки и сущности «*пери*-эффектов» важны при изучении реакционной способности и прогнозировании свойств и химических превращений этих соединений.

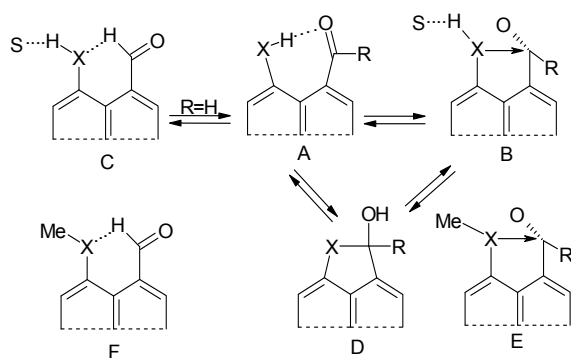


Рис 2.

В результате наших исследований предложена единая концепция возможных типов внутримолекулярных *пери*-взаимодействий этого класса соединений, графическая модель которой представлена на рисунке 2.

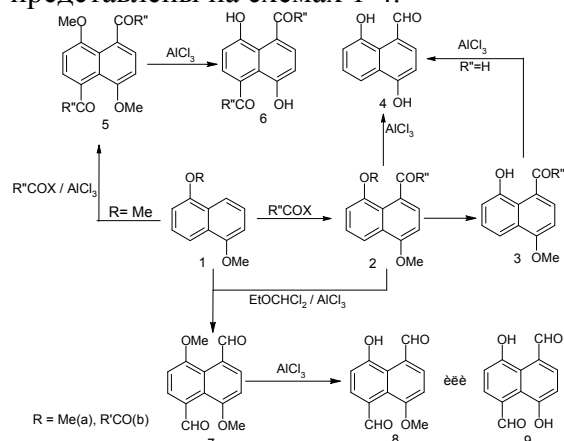
Первый тип (A) – это классическая

внутримолекулярная водородная связь (ВВС), соединяющая два электроотрицательных атома с образованием плоского семизвенного Н-цикла, компланарного с ароматическим ядром. При разрыве этой ВВС под действием полярных растворителей (S) создается возможность для реализации другого эффекта (B), который можно рассматривать как внутримолекулярное аттрактивное электрофил-нуклеофильное взаимодействие *пери*-расположенных заместителей, при котором свободная электронная пара кислородного или азотного атома гидроксильной или аминогруппы электростатически «притягивается» к электронодефицитному атому углерода карбонильной группы. Этот эффект, в качестве единственно возможного, реализуется также в *пери*-метокси- или *пери*-диметиламино закрепленной модели (E) и может рассматриваться как начальная фаза присоединения O- или N-нуклеофила к карбонильной группе. Оба типа взаимодействий, как (A) так и (B) могут быть движущей силой реакции, приводящей к замыканию пятизвенного гетероцикла (D), моделируя собой кислотный или основной катализ при взаимодействии карбонильной группы с нуклеофилами. Если в качестве карбонильной функции выступает альдегидная группа, возможен еще один из «*пери*-эффектов», когда водородный атом СН-кислотной формильной группы электростатически взаимодействует со свободной электронной парой *пери*-расположенного кислородного (азотного) атома гидроксильной (амино) - (C) или метокси (диметиламино) группы (F). Этот тип взаимодействия можно рассматривать как разновидность слабой ВВС.

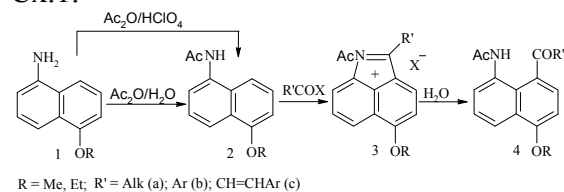
В докладе будут рассмотрены разработанные под руководством автора методы синтеза *пери*-гидроксильных и *пери*-аминозамещенных альдегидов и кетонов нафталинового, аценафтенного и аценафтиленового ряда, представлены результаты изучения тонкого строения этих соединений по данным спектральных, рентгеноструктурных исследований

и квантово-химического расчета. Особое внимание будет уделено реакциям гетероциклизации приводящим к *пери*-аннелированным гетероциклическим системам.

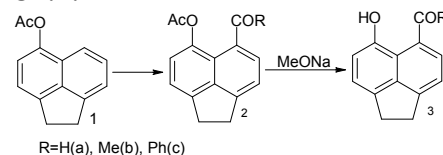
Разработанные нашей исследовательской группой методы синтеза *пери*-замещенных карбонильных соединений представлены на схемах 1-4.



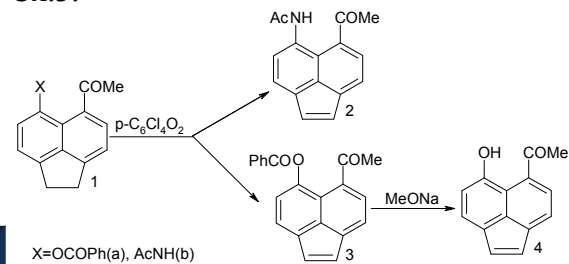
Сх.1.



Сх.2.

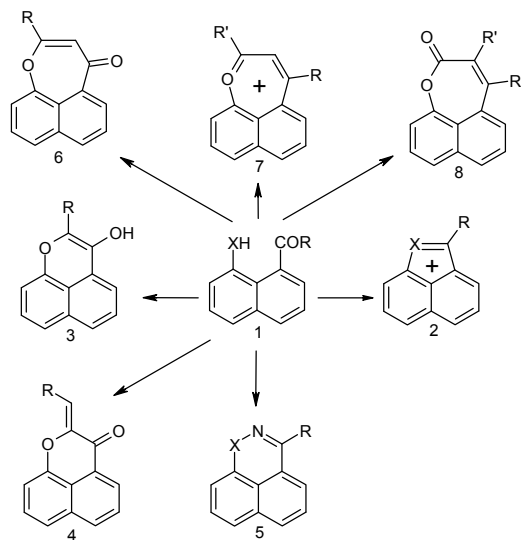


Сх.3.

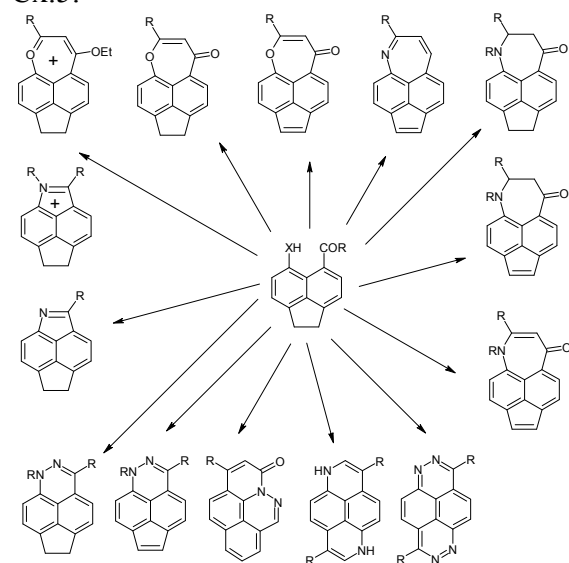


Сх.4.

Осуществленные нами реакции гетероциклизации *пери*-гидрокси- и *пери*-амино-замещенных карбонильных соединений представлены на схемах 5, 6.



Сх.5.



Сх.6.

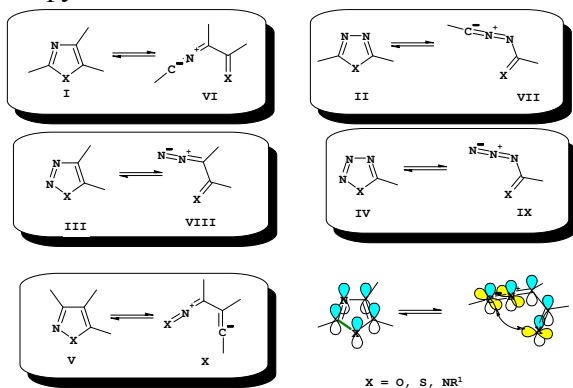
В многочисленных монографиях по органической химии или химии гетероциклических соединений не существует раздела, посвященного *пери*-соединениям как таковым, что дает полное основания считать их, как это и отмечено в названии, новыми объектами, заслуживающими систематического изучения и предметного освещения в химической учебной и научной литературе.

Перегруппировки 1,2,3-тиадиазолов в синтезе гетероциклов

Моржерин Ю.Ю., Кропотина П.Е., Глухарева Т.В.

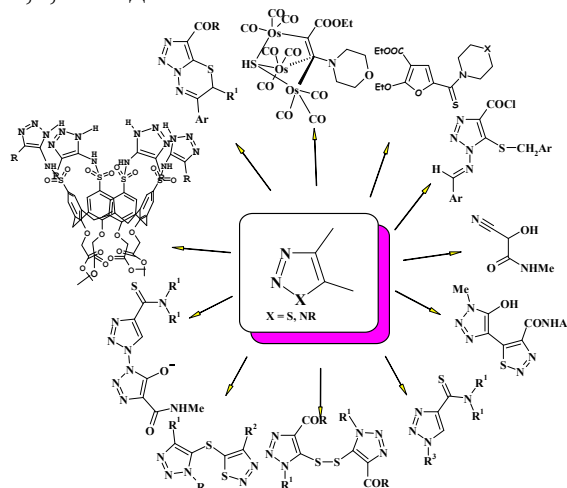
Уральский государственный технический университет - УПИ, ул. Мира, д.19,
Екатеринбург, 620002, Россия e-mail: morzhherin@mail.ustu.ru

Ароматические азолы 1-5 можно рассматривать в качестве "скрытых" сопряженных 1,3-диполей 6—10 [1]. Равновесие практически нацело сдвинуто в сторону ароматических соединений, исключая диазокетоны (или эфиры) 8 ($X=O$) и ацилазиды 9 ($X=O$), для которых соответствующие гетероциклы неизвестны. α -Диазокетоны 8 ($X=S$) и тиоацилазиды 9 ($X=S$), напротив, существуют только в качестве интермедиатов, которые циклизуются в 1,2,3-тиадиазолы 3 ($X=S$) и 1,2,3,4-тиатетразолы 4 ($X=S$), соответственно. Иминодиазосоединения 8 ($X=NR$), и иминоазиды 9 ($X=NR$) чаще существуют в циклической форме 1,2,3-триазола 3 ($X=NR$) и 1,2,3,4-тетразола 9 ($X=NR$), а открытые формы 8, 9 стабилизируются введением электроноакцепторного заместителя к атому азота иминофункции.



При наличии подходящих заместителей в исходном гетероцикле данные сопряженные 1,3-диполи могут вступать в различные внутримолекулярные перегруппировки с образованием новых гетероциклов. Исходя из возможности равновесия между гетероциклами и раскрытыми структурами, последние можно использовать в качестве реагентов для различных реакций циклоприсоединения.

В данной работе обобщены данные о перегруппировках и трансформациях 1,2,3-тиадиазолов.



Нами показано, что 1,2,3-тиадиазолы легко вступают в перегруппировки:

- перегруппировки с участием одного атома боковой цепи (перегруппировки *Димрота*);
- перегруппировки с участием двух атомов боковой цепи (перегруппировки *Корнфорта*);
- перегруппировки с участием трех атомов боковой цепи (перегруппировки *Болтона-Катрицкого*);
- перегруппировки с участием четырех атомов боковой цепи.

В результате работы нами был обнаружен ряд новых перегруппировок в ряду 1,2,3-тиадиазолов и разработаны целенаправленные методы синтеза гетероциклических соединений, в котором ключевой стадией является трансформация 1,2,3-тиадиазола.

Литература

1. L'abbé G., *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 99, 281 (1990).

Координационный эффект в реакциях формирования азолохиноксалинов

Орлов В.Д., Сидоренко Д.Ю., Колосов М.А.

Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина,
пл. Свободы, 4, Харьков, 61077; orlov@univer.kharkov.ua

Химия α,β -непредельных карбонильных соединений и, в частности, халконов является объектом исследований нашей кафедры органической химии уже в течение нескольких десятков лет, что засвидетельствовано в монографии [1]. В последние десятилетия мы основное внимание уделяем разработке методов синтеза на их основе азотсодержащих гетероциклов, близких по строению к природным биологически активным соединениям. Нами впервые были получены и исследованы свойства ароматических производных 2,4-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепина, разнообразных дигидропроизводных азоло-пиридинов и – пиримидинов [2,3].

А сейчас наше внимание [4-6] привлекли нестандартные реакции циклоконденсации, в которых на базе дигидроазолопиримидинов **1** образуются тетрагидроазолохиназолины **2** и **3** (схема 1, пути б и в). Нетривиальность этих процессов, на наш взгляд, заключается в том, что в реакции циклоконденсации с халконами вступают азолопиримидины с частично гидрированным 6-ти членным гетероциклом и метильной группой в нем. Халкон в этом процессе выступает в роли биелектрофила.

Классическим примером участия метильной группы гетероцикла в процессах конденсации с карбонильными соединениями являются реакции α - либо γ -метильных групп π -дефицитных гетероароматизованных циклов (пиридина, пиримидина и других), характеризующиеся высокой кислотностью, с альдегидами.

В изучаемых нами процессах пиримидиновый цикл неароматизирован, а следовательно ожидать высокой кислотности у метильной группы не приходится. И в то же время ее участие доказано однозначно, прежде всего ЯМР, масс-

спектрами, рентгеноструктурным анализом образующихся азолохиназолинов. Реакции 1б и 1в можно катализировать кислотами Льюиса (AlCl_3 , ZnCl_2 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), но выходы достигаются невысокие (до 30 %). Процесс лучше всего катализируется алкоголями.

На первой стадии происходит отрыв протона из дигидропиримидинового фрагмента молекул **1** с активацией C_6 -центра и его присоединением в β -положение молекулы халкона. Если в дигидроазолопиримидине отсутствует метильная группа (либо вместо нее содержится арильный заместитель), то реакция на этом и завершается (схема 1, путь а); соответствующие β -аддукты были выделены и охарактеризованы [4]. Сам по себе процесс образования β -аддуктов в реакциях халконов с C -нуклеофилами относится к тривиальным реакциям [1]; достаточно вспомнить образование аддуктов Михаэля в реакциях кротоновой конденсации.

А вот вторая стадия, когда в присутствии метильной группы в соседнем C_5 -либо C_7 -центре происходит быстрый процесс ее циклоконденсации с карбонильной группой

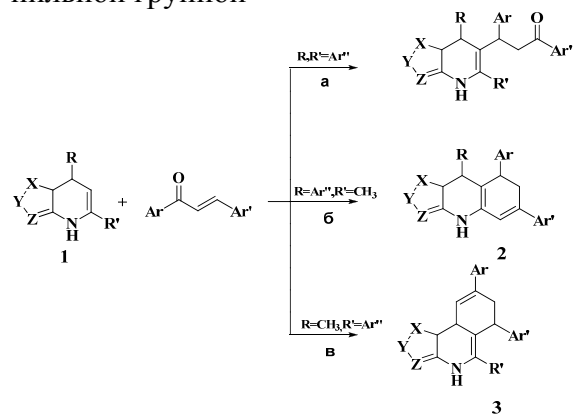


Схема 1

дигидрохалконового фрагмента с образованием соответствующих азолохиназолинов (см. схему 1), является неожиданной.

При этом следует отметить, что все наши попытки ввести исходный дигидроазолопиримидин в реакцию конденсации с ароматическими альдегидами, даже таким активными как п-нитробензальдегид, фенилглиоксаль и некоторые другие, в тех же условиях, что были выдержаны в целевом процессе (алкоголят натрия в метаноле, кипячение либо комнатная температура, протяженность эксперимента во времени) не дали эффекта, возвращались исходные соединения.

Для 4,7-дигидроазолопиримидинов весьма характерна енамино-иминная таутомерия [2,3], которая свидетельствует о высокой подвижности не только N-H протона, но и протона при C₆. Поэтому для реакций их 5-метильных производных с халконами нами был предложен механизм, представленный на схеме 2:

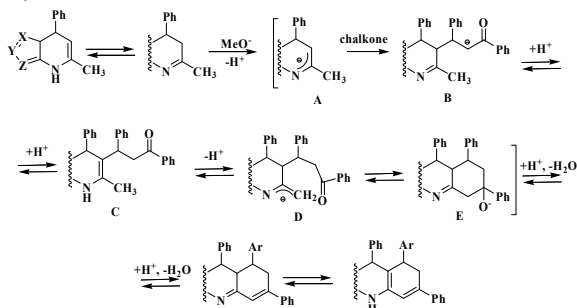


Схема 2

Как хорошо из этой схемы видно, электроноакцепторное влияние азометиновой группы, усиленное влиянием электронодефицитного пятичленного азола, с одной стороны, и депротонированием под влиянием щелочного катализа, с другой стороны, определяет способность 5-метильной группы к конденсации.

Но это не объясняет трех фактов. Почему метильная группа в этих же условиях не реагирует с активными альдегидами? Второе, дигидроазолопиримидины, в молекулах которых метильная группа находится в положении 7, а следовательно не испытывает прямого влияния енаминного фрагмента, вступает в реакцию циклоконденсации с халконами даже эффективнее, с большей

скоростью и выходом, нежели 5-метилзамещенные. С ароматическими альдегидами реакция конденсации этих азолопиримидинов, по-прежнему, не проходит.

И, наконец, третье, и, пожалуй, самое важное. Примеров участия карбонильной группы халконов в реакциях конденсации с активированной метильной группой в научной литературе ничтожно мало. Наиболее известный пример – реакция Кневенагеля – взаимодействие халконов с ацетоуксусным эфиром [7,8], которая, кстати сказать, проходит в условиях, подобных нашим: абсолютный спирт, алкоголят натрия, нагревание (в кислой среде образуются соли пирилия). В этой реакции первой стадией также является присоединение активированной метиленовой группы по β-положению халкона с последующей циклоконденсацией, приводящей к образованию 1,5-диарил-4-карбоэтоксикиклогексена-3 (схема 3):

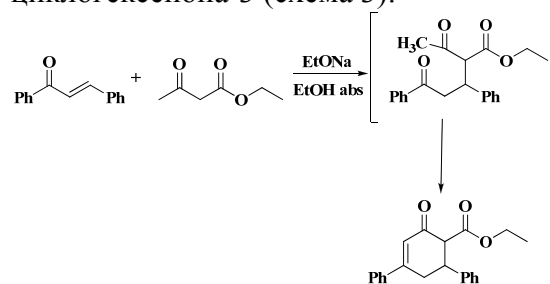


Схема 3

Следует заметить, что метильная группа ацетоуксусного эфира напрямую также не взаимодействует с альдегидами; соответствующие илиденпроизводные получают обходным путем: бромированием метильной группы, ее активацией путем фосфонилирования и последующей реакцией с альдегидами [9,10].

Общим для реакций, представленных на схемах 1 и 3, является то, что на второй стадии имеет место сближение кетогруппы дигидрохалконового фрагмента и CH₃ (а точнее говоря, CH₂⁻) второго фрагмента той же самой молекулы. Поскольку такая координация отвечает формированию ненапряженного шестичленного цикла и сопровождается значительным донорно-акцепторным взаимодействием, то, вероятно, по этой причи-

не и происходит процесс формирования ковалентной С-С связи (замыкание цикла) с последующим отщеплением молекулы воды. Аналогичная координация имеет место и в реакциях 7-метилзамещенных азолопиримидинов (схема 16), но что стимулирует активацию этой метильной группы остается загадкой.

В заключение следует отметить, что представленные на схеме 1 тетрагидроазолохиназолины, как правило, достаточно легко дегидрируются и ароматизуются. Это может происходить непосредственно в ходе реакции (даже если она производится в инертной атмосфере аргона), при кристаллизации и даже при хранении в твердой фазе. Вероятность и степень протекания процесса дегидрирования зависит от электронного влияния азола, заместителей в ароматических ядрах [5,6], выбора окислителей (если процесс становится целью исследования [11]). Образующиеся в ходе этих процессов дигидро- или ароматизированные азолохиназолины либо загрязняют целевые тетрагидро-производные (особенно когда трудно от них очищаются), либо становятся основными продуктами реакций. Но это тема другой дискуссии.

Литература

1. Dhar D.N. The chemistry of chalcones and related compounds, J.Wiley & sons, 1981, 285 p.

2. Десенко С.М., Орлов В.Д. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов, Харьков, «Фолио», 1998, 146 с.

3. Chebanov V.A., Desenko S.M., Gurley T.W. Azaheterocycles based on α,β -unsaturated carbonyls, Springer, 2008, 210 p.

4. Lipson V. V., Ignatenko I. V., Desenko S.M., Shishkin S.V., Komykhov S.A., Logvinenko N.V., Orlov V.D., Meier H. Journal of Heterocyclic Chemistry, 2003, vol. 40, p, 1081-1086

5. Сидоренко Д.Ю., Орлов В.Д., Шишкина С.В. Техническая химия. От теории к практике. ИТХ УрО РАН, Пермь, 2008, т. 1, с. 303-307.

6. Сидоренко Д.Ю., Орлов В.Д. Изв. РАН, Сер. хим., 2008, №9, с.

7. Knoevenagel E. Lieb. Ann., 1894, Vol. 281, p. 25.

8. Орлов В.Д., Тищенко В.Н., Иванова Е.Т., Лаврушин В.Ф. Журнал органической химии, 1977, т. 13, № 10, с. 2142-2145.

9. Pietrusiewicz K.M., Monkiewicz J., Koszuk J., Tetrahedron Letters, 1980, Vol. 21, p. 2287-2290

10. Goorbergh J.A.M., Gen A., Tetrahedron Letters, 1980, Vol. 21, pp 3621-3624.

11. Липсон В.В., Десенко С.М., Игнатенко И.В., Шишкин О.В., Шишкина С.В. Изв. РАН, Сер. хим., 2006, №2, с. 335-340.

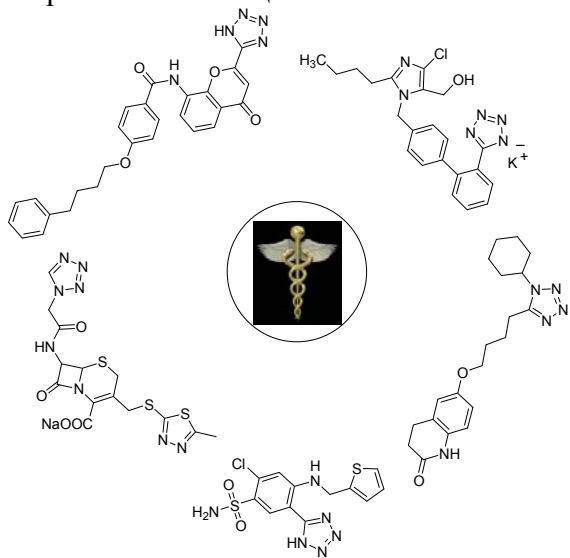
Медицинская химия тетразолов

Островский В.А.

Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет), Московский просп., 26, Санкт-Петербург, 190013, Россия,
e-mail va_ostrovskii@mail.ru

Производные тетразола заняли ведущие позиции в ряду брендов фармацевтического рынка. Наряду с давно известными препаратами, такими как антибиотики ряда цефалоспорины (Cefazolin, Ceftezol), нашли применение тетразолсодержащие лекарственные средства нового поколения, обладающие высокой эффективностью и селективностью действия. Среди них гипотензивные препараты (Losartan, Valsartan, Candesartan, Irbesartan), препараты с антиаллергическим действием (Pranluce, Tazanoprost, Remiprost), диуретики (Azosemide), ингибиторы тромбоза (Cilostazol).

Успешно завершены предклинические и клинические испытания новых препаратов, содержащих в структуре активных фармацевтических ингредиентов тетразольное кольцо.



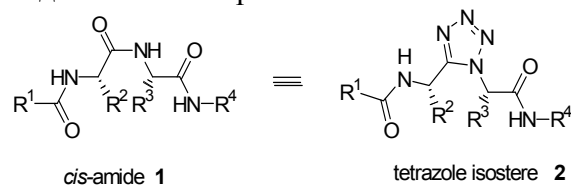
Это ингибиторы вирусных ферментов, антибиотики и анальгетики, ноотропные и противогрибковые средства, а также компоненты материалов медицинского назначения [1]. Ведется дискуссия о природе биологической активности соединений содержащих в структуре молекулы тетразольный фрагмент.

Конструктивно представление об N^1 -

тетразолильном фармакофорном фрагменте как изостерическом аналоге *цис*-амидной группы [2].

Именно это свойство, по-видимому, обуславливает метаболическую активность тетразолсодержащих субстратов.

Важным фактором также является способность эндоциклических атомов азота тетразолов образовывать водородные связи, способствующие образованию устойчивых фермент-субстратных комплексов [3]. Наконец, следует принять во внимание относительно низкую токсичность тетразолов, по сравнению с линейными высокоазотистыми аналогами – азидами. В связи с вышесказанным, актуальной задачей является совершенствование методов синтеза и функционализации тетразолов. В этом направлении за последние 10 лет достигнуты большие успехи. В докладе обсуждаются достоинства и ограничения традиционных и новых методов синтеза тетразолов.



R¹, R², R³, R⁴ – amino acid side chains

Литература

1. V.A.Ostrovskii, G.I.Koldobskii, R.E.Trifonov, Tetrazoles. In: *Comprehensive heterocyclic chemistry III*, A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F.V. Scriven, and R. J.K.Taylor, Eds.; Elsevier: Oxford, 2008; Vol.6., pp 257-424.
2. R. J. Herr, *Bioorg. Med. Chem.*, 10, 3379 (2002).
3. Р.Е. Трифонов, В.А.Островский, *Ж. Орган. хим.*, 42 (11), 1599 (2006).

Синтез конденсированных тиено[3,2-D]пиримидинов на основе циклических кетонов

Пароникян Е.Г., Сиракян С.Н., Акопян Ш.Ф., Норавян А.С.

Институт тонкой органической химии им.А.Л.Мнджояна НТЦОФХ НАН РА
пр.Азатутян 26, Ереван, 375014, Армения, e-mail paronikyan@mail.ru

Важное место среди биологически активных гетероциклов природного и синтетического происхождения занимают конденсированные пиримидины. Известно, что производные тиенопиримидинов обладают широким спектром биологической активности [1-3].

С целью синтеза производных нового класса тетрациклических гетероциклов нами разработаны методы получения конденсированных тиено[3,2-d] пиримидинов, имеющих различные заместители в пиримидиновом кольце.

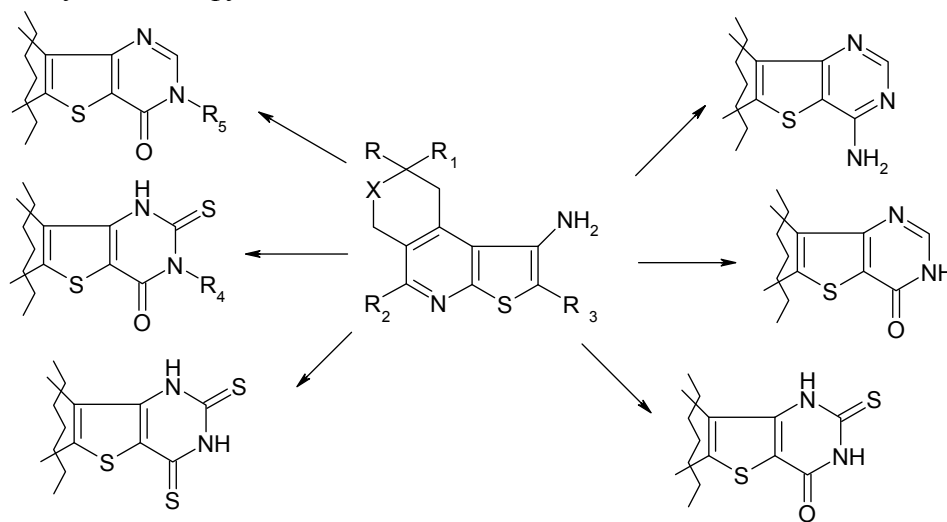
Синтез осуществлен многостадийно на основе тетрагидропиран-4-она и циклогексанона. Сначала были получены производные 3-тио-4-цианпирано[3,4-с] пиридины и соответствующие 5,6,7,8-тетрагидроизохинолины, которые далее превращены в производные конденсированных тиено[2,3-b]пиримидинов [4,5].

Наличие удобных функциональных

групп в тиофеновом кольце последних, позволило осуществить построение пиримидинового кольца.

Литература

1. Masahumi A., Yoshitaka H., Mitsuha-ru S., Yukio H., Hirotsugu K.- С.А., 1990, v.112,98553m.
2. Katada J., Iijima K., Muramatsu M., Takami M., Yasuda E., Hayashi M., Hattori M., Hayashi Y., *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 9(6), 797 (1999).
3. Nakashima Y., Fujita T., Hizuka M., Ikawa H., Hiruma T.- С.А., 1999, v.130, 223290y.
4. Пароникян Е.Г., Мирзоян Г.В., Норавян А.С., Арзанунц Э.М., Сукасян Р.С., Саркисян И.С., Назарян И.М., Джагацпаян И.А., *Хим-фарм.ж.*, 310(10), 34 (1997).
5. Пароникян Е.Г., Норавян А.С., *Хим.журн.Арм.*, 55(4), 67(2002).



$X = O, CH_2$; $R = H, CH_3$; $R_1 = H, CH_3, i-C_3H_7$;

$R_2 = \text{морфолил, пирролидил, Alk, Ar}$; $R_3 = COOC_2H_5, CONH_2, CN$;

$R_4 = C_6H_5, NH_2$; $R_5 = \text{Alk, Ar}$

Нековалентные взаимодействия производных конденсированных гетероаренов

Травень В.Ф.

*Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева
125047, Москва, Миусская пл. 9; e-mail: traven@muctr.edu.ru*

Нековалентные взаимодействия с участием гетероароматических соединений в последние годы привлекают внимание химиков, поскольку лежат в основе многих процессов и явлений:

- эффекты молекулярного распознавания, в том числе при взаимодействии биологических мишеней с молекулами лекарств и других биологически-активных веществ;
- формирование супрамолекулярных структур;
- изомеризационные превращения гетероароматических соединений.

В докладе рассмотрены примеры нековалентных взаимодействий производных кумарина, 2-хинолона и 2-пирона с органическими растворителями и биоорганическими субстратами (углеводами, белками, ДНК). Указанные взаимодействия сопровождаются гиперинтенсивными изменениями спектральных свойств, в том числе флуоресценции и могут найти применение в создании средств записи информации и сенсорных устройств.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ №№ 07-03-00936, 08-03-90016_Бел-а, 08-03-12124.

Ангулярные и линейные полигетероатомные системы на основе оксосоединений (бензо)пиран-2-онового рядов

Федотова О.В.

Саратовский государственный университет, ул. Астраханская д.83,
Саратов, 410012, Россия e-mail: fedotova_ov@rambler.ru

α -Пирон и его бензаннелированные аналоги широко распространены в природе и представляют собой обширный класс достаточно хорошо изученных гетероциклических соединений.

Большой интерес, проявляемый к этим весьма перспективным в теоретическом и прикладном отношении веществам, связан с возможностью синтеза сложнопостроенных соединений, включающих структурные фрагменты пиранов или кумаринов, отличающихся высокой фармакологической активностью и низкой токсичностью. 1,3-Расположение карбонильных групп, их различный характер (кетонная и лактонная), природа заместителей (электроннодонорная, электроноакцепторная) вносят свои особенности в их поведение.

Ещё в большей степени кумарины привлекают внимание в том случае, когда они выступают в качестве заместителей в конденсированных системах, определяя многовариантность их превращений.

Нами получены новые данные о синтетических возможностях полиоксосоединений, содержащих фрагменты 4-оксикумарина, дегидроацетовой кислоты в электрофильных (кислоты и бром) и нуклеофильных (уксусноокислый аммоний, формамид, гидразин, гидроксил-амин) реакциях.

Показан их переход в зависимости от характера реагента к нового типа функционализированным хроменоксантинам с участием 1,3-, 1,5- оксогрупп; солям хроменоксантилия (борфторатам, перхлоратам), N-R-(хромено)акридинонам – за счет гидроксантиенового фрагмента, претерпевающего ароматизацию или

дециклизацию, с последующей N-гетероциклизацией возникающей дикетонной системы.

Выявлена способность сохранения лактонного кольца для оксосистем ряда 4-оксикумарина и вовлечения в азациклизацию карбонила при C4 гетероциклического заместителя и оксогруппы бензаннелированного дигидроксантиена подобно 1,5-дикетонам с образованием сложнопостроенных ангулярных гетероциклических систем. Найдены условия построения гетеросистем кумаринового ряда, линейно связанных с пиразольным и изоксазольным циклами.

Предложены и обоснованы, в том числе путем квантовохимических расчетов (профилей реакции), механизмы их образования.

Строение впервые полученных соединений подтверждено данными ИК, ЯМР¹H, ¹³C-спектроскопии, масс-спектрометрии.

Создан широкий ассортимент не имеющих аналогов азот-, кислородсодержащих гетероциклических соединений - перспективных объектов биоскрининговых исследований, стартовых веществ для тонкого органического синтеза и полупродуктов для создания новых лекарственных форм.

Данные биологического тестирования полиоксосоединений исследуемых рядов, изоксазол-, пиразолзамещенных 2Н-бензопиран-2-онов, свидетельствуют об их высокой антифаговой активности в отношении бактериофага Т4-штамма Es. coli В (выживаемость фага 81-93%), что позволяет рассматривать их в качестве сред для хранения биологических препаратов.

Поли(алкилтетратиофен-alt-1,3,4-оксадиазол) – новый представитель сопряженных полимеров.

А. Фисюк^{*а}, Р. Демадрил^б, А. Пронь^б, М. Леви^с

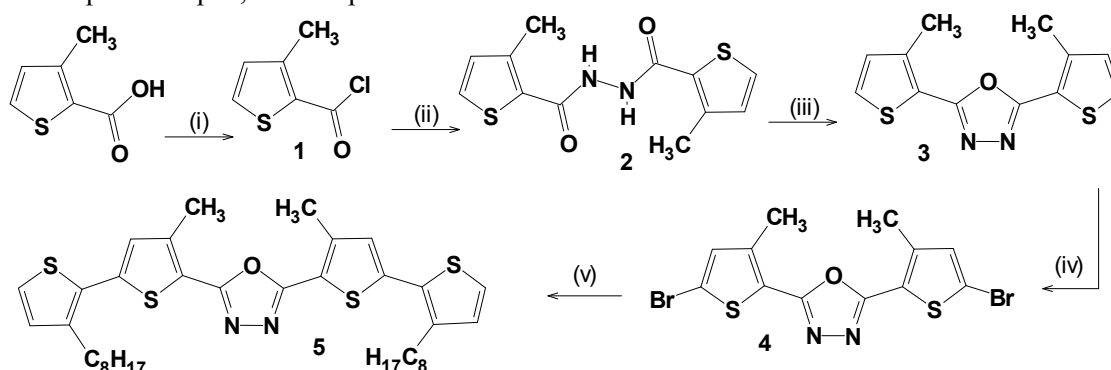
а. Химический факультет, Омский государственный университет им. Ф. М. Достоевского., пр. Мира 55А, 644077, Россия ; б. CEA Grenoble, DRFMC, UMR 5819-SprAM (CEA-CNRS-Univ. J. Fourier-Grenoble I), Laboratoire d'Electronique Moleculaire Organique et Hybride, 17 Rue des Martyrs, 38054 Grenoble Cedex 9, France с. Department of Chemistry, Bar-Ilan University, 52900 Ramat-Gan, Israel

Последние два десятилетия полисопряженные системы (ПСС) являются объектами пристального изучения по причине их уникальных электрических, оптических и электрохимических свойств. При химическом или электрохимическом окислении (р-допирование) или восстановлении (п-допирование) макромолекулы этих соединений могут приобретать положительные или отрицательные заряды, способные свободно перемещаться по сопряженной цепи. Вследствие этого, в заряженном (допированном) состоянии ПСС обладают *электрической проводимостью*.

В нейтральном (недопированном) состоянии такие соединения являются *полупроводниками*, характеризуются низким потенциалом ионизации, высоким сродством к электрону и узкой энергетической щелью в спектре электронных возбуждений. Поэтому, при сообщении энергии электрон может быть легко перенесен с ВЗМО на НСМО либо инжектирован с электрода. Ширина запрещенной зоны в сопряженных полимерах между валентной зоной (ВЗМО) и зоной проводимости (НСМО) составляет несколько электрон-вольт, что сравнимо с шириной зоны в кремнии или германии. Все это позволяет использовать их как компоненты в светоизлучающих диодах, фотоэлементах, полевых транзисторах, электрохимических

сенсорах, электрохромных устройствах и т.д. Такие материалы объединяют свойства классических полупроводников с возможностью их нанесения на поверхность в растворенном состоянии, что важно с технологической точки зрения. Кроме этого, существенным преимуществом органических материалов, является возможность настройки их электронных уровней посредством построения необходимой полимерной цепи.

Электрохимические и спектроскопические свойства могут быть настроены введением в боковые цепи электронодонорных или акцепторных заместителей, либо в основную полимерную цепь π -избыточных или π -дефицитных гетероциклов. Типичным представителем таких систем является сополимер, содержащий тиофеновый и 1,3,4-оксадиазольный циклы. Анализ литературных данных показал, что полимер, содержащий в основной цепи лишь эти два гетероцикла, не был известен. С целью получения такого полимера нами был осуществлен синтез 2,5-бис(3-метилтиен-2-ил)-1,3,4-оксадиазола **3**. Соединение **3** было получено взаимодействием хлорангидрида 3-метилтиофенкарбоновой кислоты **1** с гидразином с последующей циклизацией образующегося диацетилгидразида **2** хлорокисью фосфора (Схема 1).



(i) SOCl_2 , 2 ч, кипячение, 88%; (ii) Py , H_2NNH_2 , 20 мин., кипячение, 67%; (iii) POCl_3 , 1 ч, кипячение, 81%; (iv) NBS , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 18 ч, 20°C, 39%; (v) 5,5-диметил-2-(3-октил-2-тиенил) [1,3,2]диоксаборинан, $\text{Pd}(\text{PPh})_4$ (cat), K_3PO_4 , DMF, 14 ч, 90°C, 10%.

Схема 1

Получить полимер из соединения **3** нам не удалось ни в условиях химической (FeCl_3), ни в условиях электрохимической окислительной полимеризации. В последнем случае на аноде происходило образования катион-радикала, при высоком потенциале, что вело к необратимой окислительной деградации соединения **3**. По-видимому, электроноакцепторные свойства 1,3,4-оксадиазола препятствовали протеканию полимеризации. Влияние 1,3,4-оксадиазола на терминальные тиофеновые циклы возможно было ослабить введением в молекулу мономера дополнительных тиофеновых ядер. Синтез такого мономера — 2,5-бис[(5-октилтиен-2-ил)-3-метилтиен-2-ил]-1,3,4-оксадиазола **5** — нами был осуществлен реакцией Сузуки из 5,5-диметил-2-(3-октилтиенил)[1,3,2]диоксаборинана и 2,5-бис(5-бром-3-метилтиен-2-ил)-1,3,4-оксадиазола **4**, полученного бромированием соединения **3** N-бромсукцимидом в трифторуксусной кислоте (Схема 1). Строение соединений **2-5** подтверждено данными элементного анализа, спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C .

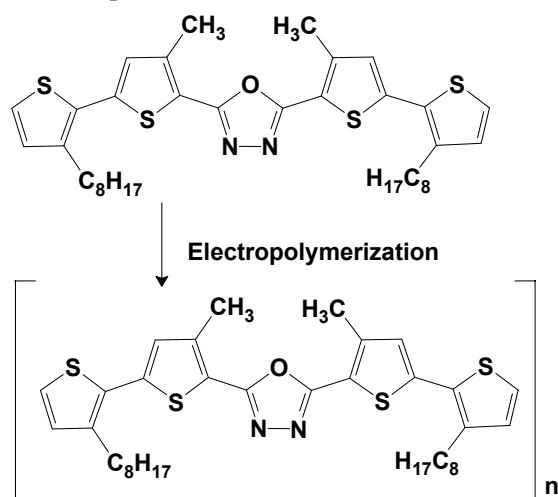


Схема 2

Было установлено, что мономер **5** легко полимеризуется электрохимическим методом (Схема 2). Как мономер **5**, так и полимер **6** обладают существенной люминесценцией с максимумами полос при 467 nm (квантовый выход 46 %) и 528 nm (квантовый выход 33 %) соответственно [1]. Показано, что введение электроноакцепторного звена (1,3,4-оксадиазола) в цепь сопряжения ведет к существенному улучшению стабильности образующегося полимера [2]. Полученный полимер оказался одним из самых стабильных при окислительно-восстановительном n-допировании-дедопировании среди известных сопряженных полимеров.

Было установлено, что стабильность p-допированной-дедопированной пары может быть существенно улучшена выбором подходящего электролита, в нашем случае, ионной жидкости [3]. Путем цикловольтамперометрии и спектроскопических исследований была показана необычно высокая стабильность полимерного пленочного электрода. Потенциал между p- и n-допированным состоянием составил 4.0 V (т.е. сопоставим с типичной литий-ионной батареей) [3].

Литература

1. Alexander S. Fisyuk, Renaud Demadrille, Claudia Querner, Malgorzata Zagorska Malgorzata Zagorska, Joël Bleuse and Adam Pron. *New Journal of Chemistry*. 2005, 25, 707-713.
2. Mikhael D. Levi, Alexander S. Fisyuk, Renaud Demadrille, Elena Markevich, Yossi Goffer, Doron Aurbach and Adam Pron. *Chem. Comm.* 2006, 3299-3301.
3. Z. Pomerantz, M.D. Levi, G. Salitra, R. Demadrille, A. Fisyuk, A. Zaban, D. Aurbach and A. Pron. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2008, 10, 103;

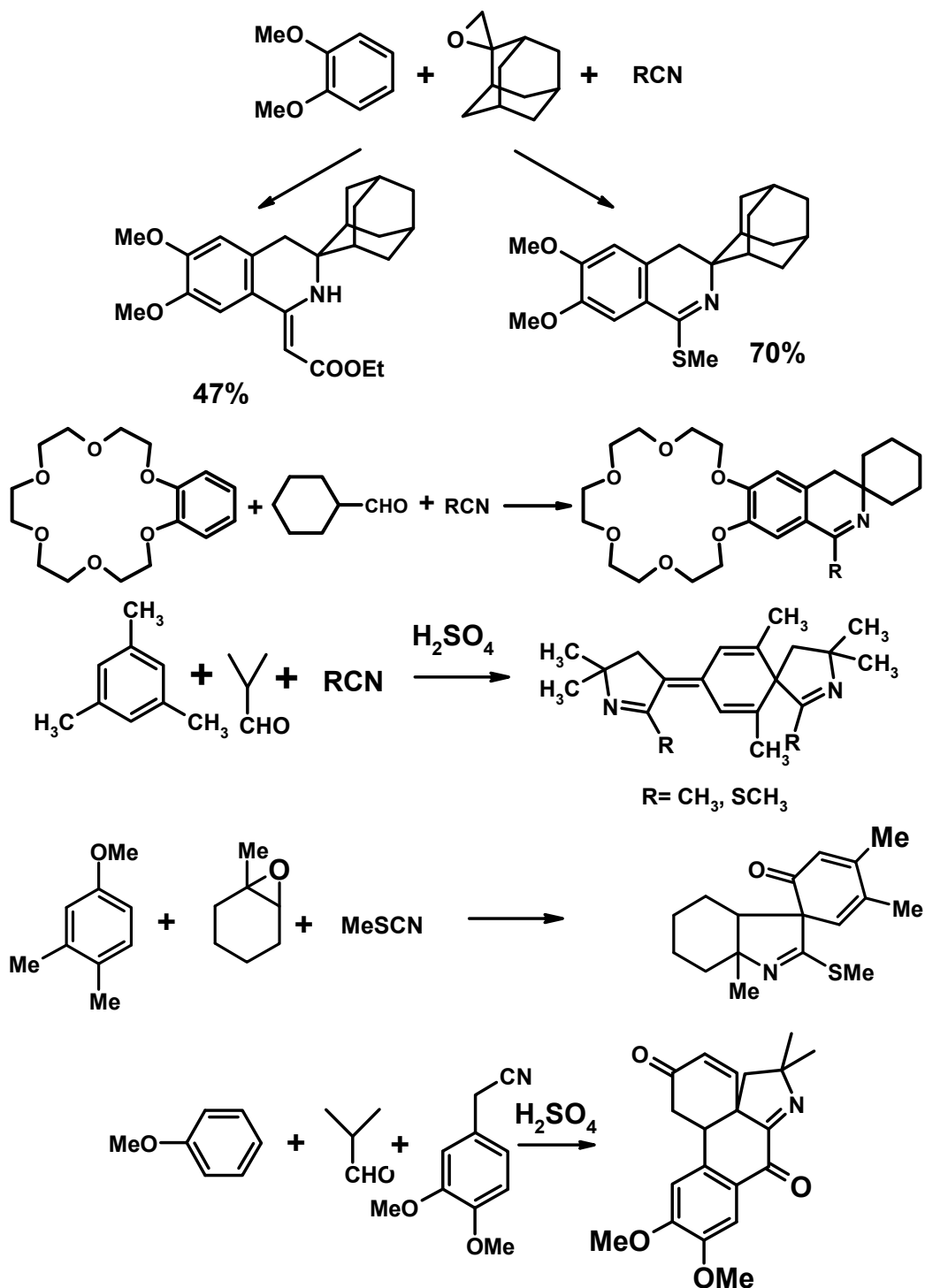
Трехкомпонентный синтез частично гидрированных азотсодержащих гетероциклов

Шкляев Ю.В., Рожкова Ю.С., Вшивкова Т.С., Стряпунина О.Г., Глушков В.А.

Институт технической химии Уральского отделения РАН, 614900, Пермь, академика Королева 3, E-mail: yushka@newmail.ru

В докладе обобщены результаты трехкомпонентного взаимодействия α -разветвленных альдегидов, нитрилов и активированных аренов, приводящие к

получению 3,4-дигидроизохинолинов, спиропирролинов, полигидроиндолов, неоспиранов.

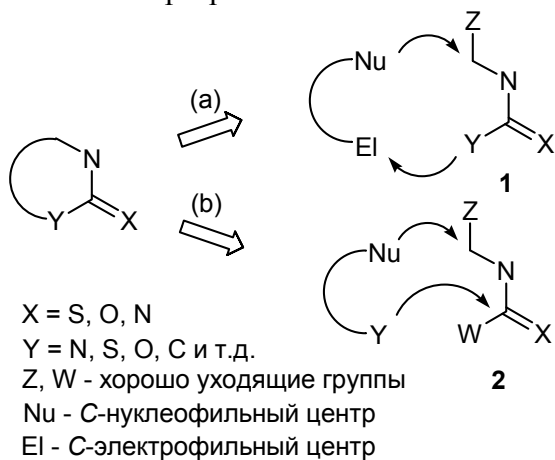


α -Тозилзамещенные амиды в синтезе азотсодержащих гетероциклических соединений

Шуталев А.Д.

*Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В.Ломоносова,
пр. Вернадского, д.86, Москва, 119571, Россия, e-mail shutalev@orc.ru*

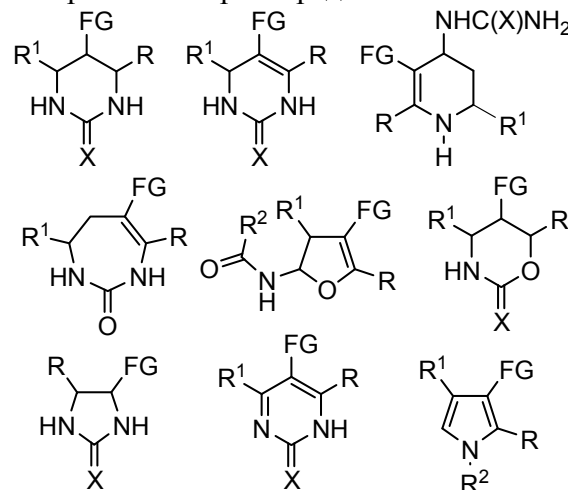
Реакция α -амидоалкилирования широко используется в химии гетероциклических соединений как один из важнейших методов конструирования и модификации разнообразных гетероциклических систем. Как правило, электрофильные амидоалкилирующие реагенты строятся на основе карбоксамидов. Использование же в синтезе амидов угольной кислоты изучено в значительно меньшей степени. В то же время, применение амидо-алкилирующих реагентов (например, **1** и **2**), полученных из этих амидов, в реакциях с полифункционализированными С-нуклеофилами открывает путь к большому разнообразию гетероциклических соединений, что представлено на ретросинтетической схеме:



Принципиальное значение для успешного протекания α -амидоалкилирования имеет выбор амидоалкилирующего реагента, реакционная способность и стабильность которого зависят от природы уходящей группы **Z**. Нами показано, что α -тозилзамещенные (тио)амиды и родственные соединения (**1**, **2** $Z = Ts$) являются эффективными многоцелевыми амидоалкилирующими реагентами. Они получают с высокими выходами при взаимодействии соответствующих амидов (мочевин, тиомочевин, карбаматов,

тио- и дитиокарбаматов, гуанидинов и т.д.) с альдегидами и *n*-толуолсульфиновой кислотой (**3**) или при реакции α -гидрокси(алкокси)амидов с кислотой **3**.

Нами показано, что соединения **1** и **2** в мягких условиях реагируют с различными С-нуклеофилами, в частности с нуклеофилами, содержащими также (в явном или замаскированном виде) электрофильный центр или второй нуклеофильный центр. При этом с высокими выходами, региоселективно и, как правило, стереоселективно образуются продукты замещения тозилльной группы в **1** и **2**. Полученные соединения самопроизвольно или после несложных синтетических трансформаций превращаются в разнообразные функционально замещенные азотсодержащие гетероциклы: гидрированные и ароматические, с одним, двумя или более гетероатомами, с различным размером цикла (вплоть до макроциклических), моноциклические, конденсированные и спироциклические, некоторые из которых представлены ниже:



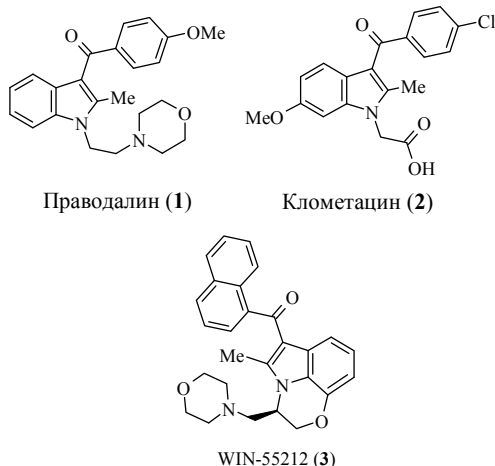
FG = функциональная группа: $COOR'$, CN , SR' , $C(O)NR'R''$, $C(O)R'$, $S(O)R'$, SO_2R' , $P(O)(OEt)_2$

Методология получения оптически активных производных индола

М.А.Юрская, Н.Е.Голанцов, А.В.Карчава, А.В.Куркин

Химический факультет Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова
Ленинские горы, Москва, 119991, Россия, e-mail: yumar@org.chem.msu.ru

Производные индола занимают одно из ведущих мест среди биологически активных веществ природного и синтетического происхождения. На их основе выпускаются известные лекарственные препараты: диазолин, димебон, дорастин, гевотролин и другие [1]. Важной и актуальной задачей является создание на основе производных индола нейропротекторов широкого спектра действия, способных препятствовать реализации нейротоксического действия возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата), в том числе препаратов, препятствующих развитию болезни Альцгеймера [2].

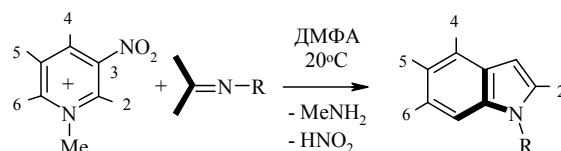


Было показано, что, например, известные медицинские препараты праводалин (1) и клометацин (2) уступают по своему терапевтическому действию препарату WIN-55212 (3), содержащему в своей структуре оптически активный центр, что позволяет успешно использовать последний для лечения расстройств центральной нервной системы, не вызывая у пациентов опасной наркотической зависимости [3]. В связи с этим, синтез производных индола, содержащих хиральный заместитель при атоме азота является как никогда важной и актуальной задачей.

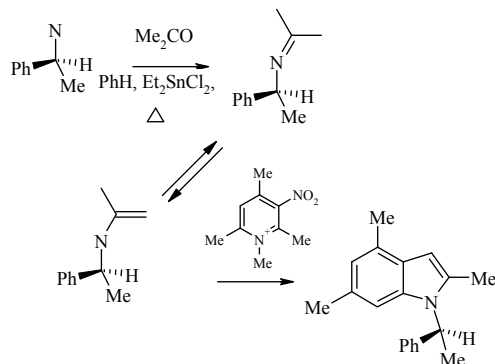
Существует два подхода к синтезу оптически активных производных индо-

ла – конструирование индольного ядра из предшественников, имеющих хиральный заместитель при атоме азота, и введение хирального заместителя к атому азота готовых индольных структур. В нашей научной группе были развиты оба указанных синтетических маршрута.

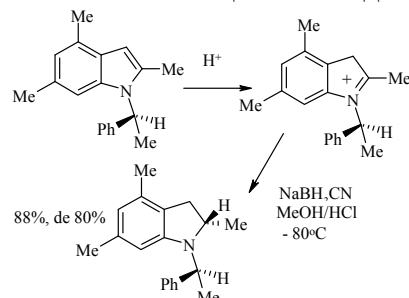
В начале 90-х годов прошлого века мы обнаружили принципиально новый подход к синтезу индольного ядра, основанный на трансформации солей 3-нитропиридина под действием N-алкилкетиминов:



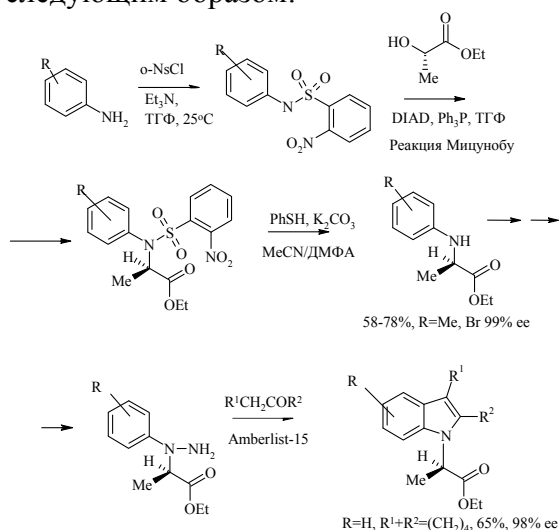
Поскольку источником атома азота в молекуле индола служит кетимин, использование иминов с хиральным заместителем при атоме азота, который не затрагивается в процессе трансформации, позволяет получать хиральные индольные структуры [3]:



Полученные индолы могут быть с успехом использованы в синтезе оптически активных 2-замещенных индолинов:

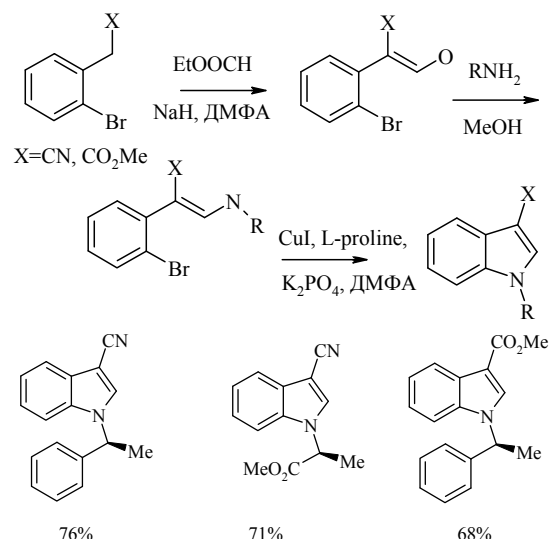


Известно, что в качестве исходных соединений для получения N-алкилиндолов широко используются N-алкиланилины, превращение которых в соответствующие производные индола может быть осуществлено различными способами. Поэтому хиральные N-алкиланилины могут служить универсальными синтетическими предшественниками производных индола с хиральным заместителем при атоме азота. Наиболее эффективный путь к анилинам с хиральным заместителем при атоме азота обеспечивает реакция Мицунобу. Тогда последовательность стадий получения целевых индолов будет выглядеть следующим образом:



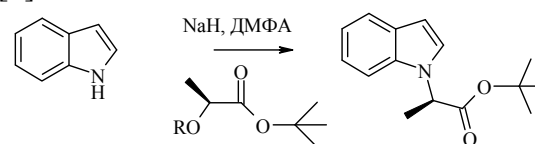
Выбор наиболее удачных группировок, активирующих анилины в реакции Мицунобу, разработка методов их удаления после алкилирования и, наконец, условий индолизации привел к получению индолов с хиральным заместителем при атоме азота с высокой энантиомерной чистотой [4-6].

Предложенный нами недавно новый метод построения индольного ядра – внутримолекулярная реакция Ульмана, также дает возможность получения индолов с хиральным заместителем при атоме азота [7]:



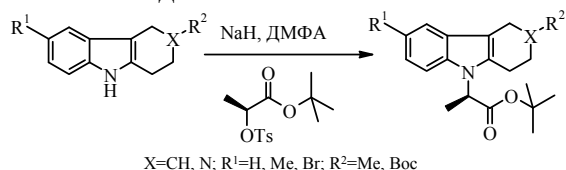
Второй подход к синтезу производных индола с хиральным заместителем при атоме азота основан на прямом N-алкилировании индола различными хиральными алкилирующими агентами.

Стандартный метод N-алкилирования индольных структур связан с предварительным генерированием N-аниона в основных условиях и его взаимодействием с активированными алкилирующими агентами. Однако алкилирование индола трифлатом, мезилатом, тозилатом или ацетатом коммерчески доступного этилового эфира (S)-молочной кислоты в присутствии гидрида натрия в ДМФА сопровождается полной рацемизацией, обусловленной процессами енолизации в присутствии сильных оснований. Однако оказалось, что использование в качестве алкилирующего агента трифлата *трет*-бутилового эфира (S)-молочной кислоты позволяет нам провести процесс без рацемизации и получить индол с хиральным заместителем при атоме азота с высокой энантиомерной чистотой (95% ee) [8].

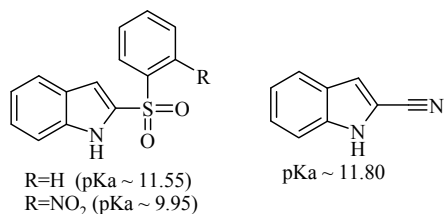


Метод удалось распространить и на трициклические структуры индольного ряда, в том числе на известные своей разнообразной физиологической активностью 1,2,3,4-тетрагидро-γ-карболины,

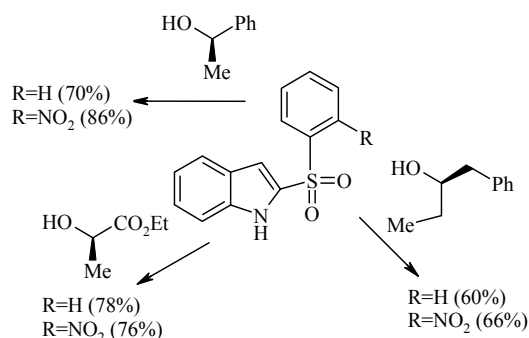
что создает перспективы поиска среди таких структур новых биологически активных соединений



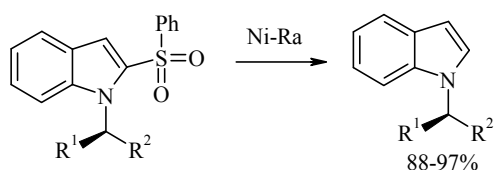
Использованию метода алкилирования индолов по реакции Мицунобу препятствует их недостаточная NH-кислотность. Мы показали, что эту трудность можно преодолеть повышением NH-кислотности за счет введения в положение 2 индолов активирующих электроноакцепторных группировок. В качестве таких заместителей мы использовали фенилсульфонильную и циано-группы.



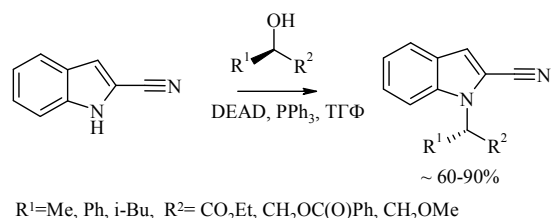
Такая методология полностью себя оправдала. Так, алкилирование сульфонов различными хиральными спиртами идет с высокими выходами.



Удаление активирующей сульфонильной группировки приводит к целевым индолам с хиральным заместителем при атоме азота.



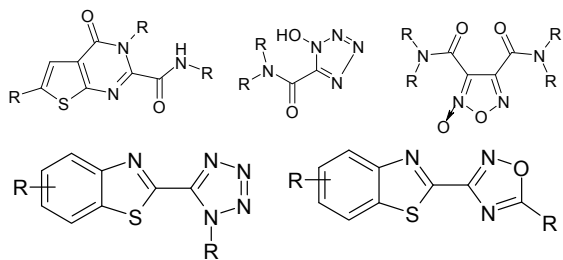
Столь же успешно протекает алкилирование 2-цианоиндола в условиях реакции Мицунобу [9]:



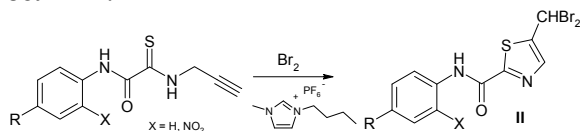
Образующиеся нитрилы индольного ряда с хиральным заместителем при атоме азота оказались очень перспективными синтонами для получения новых хиральных гетероциклических систем.

Литература:

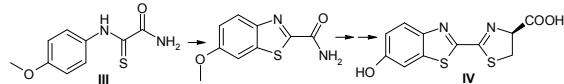
1. Н.С.Зефиров, А.З.Афанасьев, С.В.Афанасьева, С.О.Бачурин, С.Е.Ткаченко, В.В.Григорьев, М.А.Юровская, В.П.Четвериков, Е.Г.Букатина, И.В.Григорьева, *Патент РФ*, №2106864 (1995).
2. R.M.Slade, W.S.Weiner, E.G.Delmar, Y.I.Klimova, R.Trovato, *WO* 2005/092062
3. T.E.D'Ambra, K.G.Estep, M.R.Bell, M.A.Eissenstat, K.A.Josef, S.J.Ward, D.A.Haycock, E.R.Baizman, F.M.Casiano, N.C.Beglin, S. M.Chippari, J.D.Grego, R.K.Kullnig, G.T.Daley, *J. Med. Chem.* 35, 124-135 (1992).
4. А.В.Куркин, А.В.Карчава, М.А.Юровская, *ХГС*, №10, 1321-1329 (2000)
5. А.В.Куркин, В.Нестеров, А.В.Карчава, М.А.Юровская, *ХГС*, № 1, 78-86 (2002)
6. А.В.Куркин, В.В.Нестеров, А.В.Карчава, М.А.Юровская, *ХГС*, № 11, 1665 (2003).
7. F.Melkonyan, Yurovskaya, A.Karchava, *J.Org.Chem.*, 73, №1, 4275-4278 (2008)
8. А.В.Куркин, Д.С.Белов, М.А.Юровская, *ХГС*, № 9, 1391-1398 (2008)
9. Н.Е.Голанцов, А.В.Карчава, В.М.Носова, М.А.Юровская, *Изв.АН, Сер. хим.*, 226 (2005)



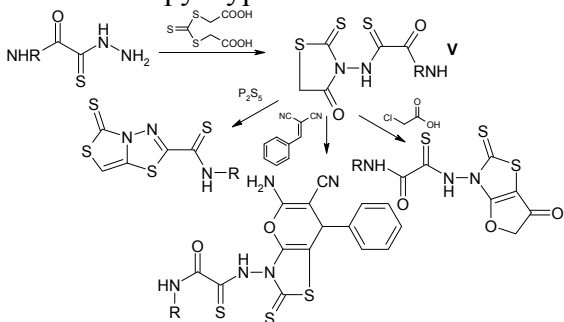
При взаимодействии монотиооксамидов, содержащих пропаргиламинный фрагмент с галогенами в ионных жидкостях в мягких условиях образуются тиазолы **II**.



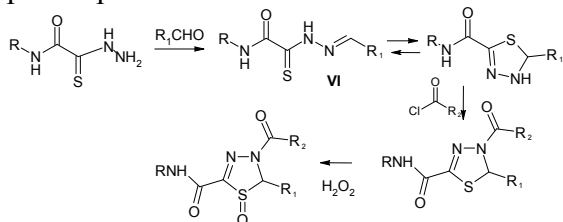
С участием монотиооксамида **III** разработан удобный метод получения природного соединения *Люциферина* **IV**.



Монотиооксамиды использовались в синтезе роданинов **V**, из которых получен широкий ряд различных гетероциклических структур.

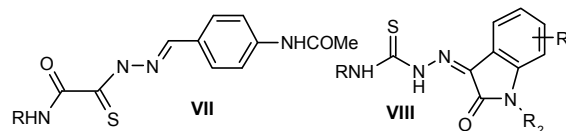


Впервые получены и исследованы свойства гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот **VI**. Показано, что они находятся в растворе в виде двух таутомерных форм линейной и циклической, с преобладанием последней в полярных растворителях.

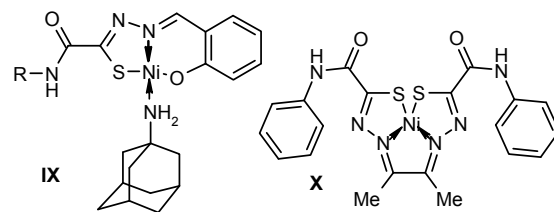


Получены аналоги лекарственных препаратов *Тиаоацетазона* **VII** и *Метизазона* **VIII** реакцией N-(4-

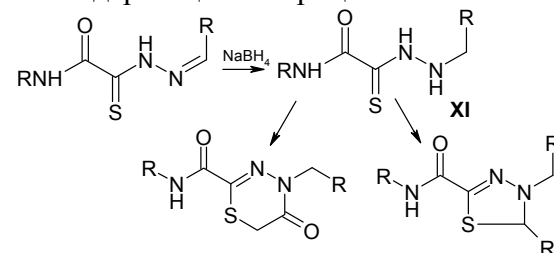
формилфенил)ацетамида или изатинов с тиогидразидами оксаминовых кислот.



Синтезированы серусодержащие тридентатные лиганды из гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот и показана возможность создания на их основе различных комплексных соединений типа **IX** и **X**.



N-Замещенные тиогидразиды оксаминовых кислот **XI** являются удобными исходными соединениями в синтезе азотсодержащих гетероциклов.



Литература

1. Краюшкин М.М., Яровенко В.Н., Заварзин И.В., *Изв. АН., Сер. хим.* 53(3), 491 (2004).
2. Yarovenko V.N., Nikitina A.S., Zavarzin I.V., Krayushkin M.M., Kovalenko L.V. *Synthesis*, 8, 1246 (2006).
3. Yarovenko V.N., Nikitina A.S., Zayakin E.S., Zavarzin I.V., Krayushkin M.M., Kovalenko L.V. *ARKIVOC* (iv) 103 (2008).

Гетероциклизация электрофильных алкенов под действием тетранитрометана. Синтез нитрозамещенных изоксазолов.

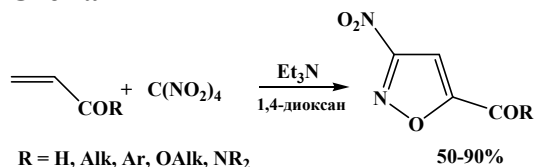
Аверина Е.Б., Волкова Ю.А., Кузнецова Т.С.

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет,
119991 Москва, Ленинские горы, д.1 e-mail elaver@org.chem.msu.ru

Ранее на примере некоторых винилкетонов нами впервые была показана принципиальная возможность взаимодействия электроноакцепторных алкенов с тетранитрометаном [1]. Мы нашли, что непредельные кетоны вступают в необычную реакцию гетероциклизации под действием ТНМ в присутствии основания с образованием 5-ацил-3-нитроизоксазолов в качестве единственных продуктов (Схема 1). В продолжение этих исследований нам удалось значительно расширить круг субстратов, образующих нитроизоксазолы под действием тетранитрометана.

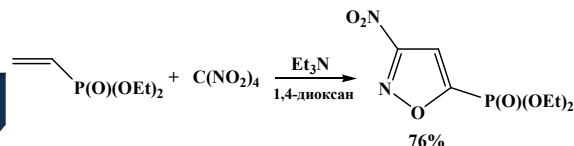
Мы обнаружили, что 1,3-непредельные альдегиды, сложные эфиры и амиды вступают в реакцию с ТНМ в 1,4-диоксане при 70°C в присутствии триэтиламина, образуя с высокими выходами 3-нитроизоксазолы (Схема 1).

Схема 1



В этих же условиях происходит гетероциклизация винилфосфоната, который является гетероаналогом этилакрилата:

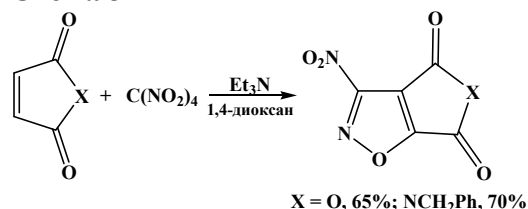
Схема 2



Дикарбонилзамещенные алкены также реагируют с тетранитрометаном с образованием 3-нитроизоксазолов. Гетероциклизация малеинового ангидрида и бензилмалеинимида под действием тетранитрометана приводит к образованию соответствующих 4,5-диацил-3-

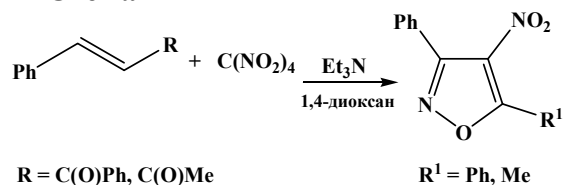
нитроизоксазолов с хорошими выходами (Схема 3).

Схема 3



Оказалось, что транс-дизамещенные алкены, такие как 1,3-дифенилпроп-2-ен-1-он и 4-фенилбут-3-ен-2-он взаимодействуют с тетранитрометаном с образованием 4-нитрозамещенных изоксазолов. По-видимому, в данном случае происходит гетероциклизация алкена при участии карбонильной группы.

Схема 4



Таким образом, нам удалось разработать простой и эффективный метод синтеза функционализированных нитрозамещенных изоксазолов, которые представляют интерес как соединения с разнообразной фармакологической активностью и перспективны для создания новых лекарственных препаратов. В настоящее время изучение данной реакции продолжается.

Работа выполнена при поддержке проектами 07-03-00685-а РФФИ и № 1.5 РАН (отделение химии и наук о материалах).

Литература

1. Волкова Ю.А., Иванова О.А., Будицина Е.М., Аверина Е.Б., Кузнецова Т.С., Зефилов Н.С. *Изв. АН, Сер. Хим.* 2008, 9, 2000-2001.

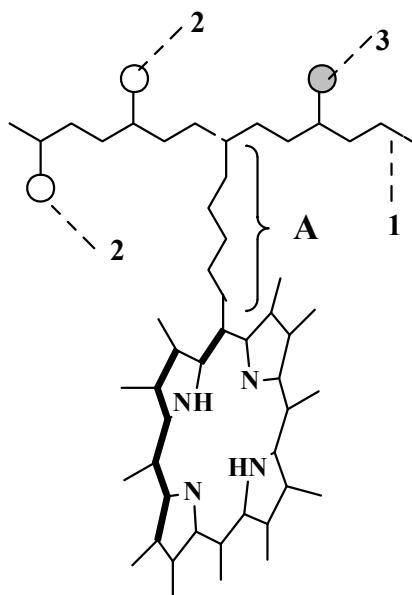
Методы иммобилизации порфиринов на синтетические полимеры-носители

Агеева Т.А., Койфман О.И.

Ивановский государственный химико-технологический университет, пр. Энгельса, д.7,
Иваново, 153000, Россия e-mail: tageeva@isuct.ru

Иммобилизованные порфирины и их аналоги фталоцианины и порфиразины являются наиболее распространенной группой порфиринопolyмеров [1, 2] и представляют собой макромолекулярные системы, в которых порфирин-лиганд связан с макромолекулой полимера посредством ионной или ковалентной связи и разделен с основной макромолекулярной цепью определенным спейсером.

Модель иммобилизованного порфирина в общем виде может быть представлена следующим образом:



1 – полимер-носитель, 2 – функциональные группы, обеспечивающие растворимость полимера, 3 – группы, придающие специальные свойства соединению, А – спейсер, осуществляющий связь полимера и порфирина

В докладе приводятся основные принципы ковалентной иммобилизации порфиринов и родственных соединений на синтетические полимеры-носители. Закрепление порфирина в этом случае может быть осуществлено с использованием двух типов реакций, характерных для синтеза высокомолекулярных соединений: сополимеризацией

порфиринсодержащих мономеров с мономерами непорфириновой природы и реакциями полимераналогичных превращений. Первый способ заключается в сополимеризации виниловых мономеров с порфирином, содержащим активную винильную группу, находящуюся на периферии макроцикла, второй основан на химической модификации готового полимера-носителя с известными свойствами и строением. И тот и другой способ получения в конечном итоге дает иммобилизованный порфирин, отвечающий приведенной схеме.

В докладе рассматриваются вопросы выбора и активации полимера-носителя, подготовки тетрапиррольного макрогетероцикла, выделения и идентификации полученных иммобилизатов.

Обсуждаются области практического использования иммобилизованных порфиринов. В связи с этим проблема разработки новых методов синтеза порфирин-полимерных иммобилизатов остается актуальной, и ее решение открывает перспективы для создания новых функциональных материалов, в том числе наноматериалов, для различных областей науки, технологии, медицины.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (№ 07-03-00818).

Литература

1. Койфман О.И., Агеева Т.А. Порфиринопolyмеры. М.: Изд-во физико-математической литературы, 2006 – 194 с.
2. Койфман О.И., Агеева Т.А., Высокомолек. Соед.Сер С., 46, 2187 (2004).

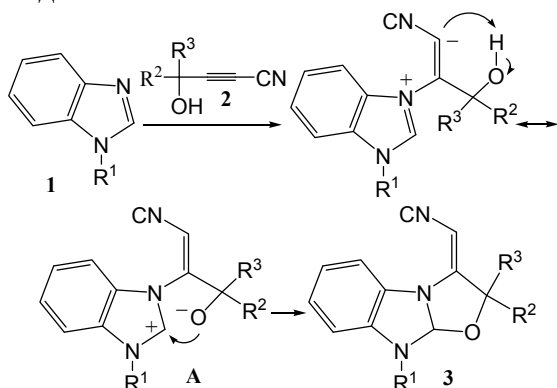
Цвиттер-ионные аддукты имидазолов с электронодефицитными ацетиленами как ключевые интермедиаты в новых реакциях функционализации имидазольного ядра

Андряникова Л.В., Малькина А.Г., Беляева К.В., Никитина Л.П., Трофимов Б.А.

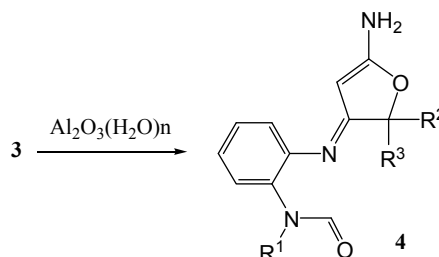
Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1; Россия, E-mail: andr@iriokh.irk.ru

Развивается новое оригинальное направление на границе химии ацетилена и имидазола: химия цвиттер-ионных аддуктов имидазолов и электронодефицитных ацетиленов. Это – супероснования нового типа, содержащие карбанионный центр; чрезвычайно реакционно-способные интермедиаты с огромным синтетическим потенциалом, т. к. карбанионы могут быть перехвачены разнообразными электрофилами.

В ходе исследования изучено взаимодействие 1-замещённых бензимидазолов **1** с α,β -ацетиленовыми γ -гидроксинитрилами **2** и показано, что первоначальнообразующийся цвиттер-ион прототропно перегруппировывается в цвиттер-ион **A**, который далее замыкается в 1,3-оксазолидинодигидробензимидазол **3**.



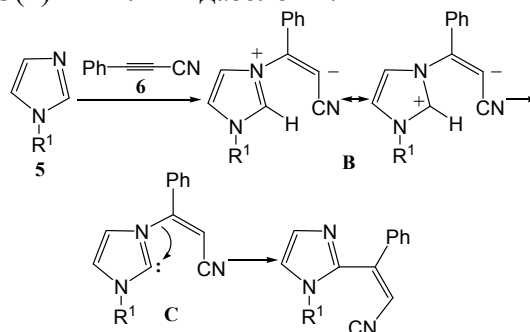
Трициклическая система **3** устойчива при 20-25°C, однако при контакте с Al_2O_3 претерпевает многопозиционную перегруппировку, включающую раскрытие оксазолидинового и имидазольного циклов. В итоге неожиданно формируется полифункционализированный ансамбль иминодигидрофурана с форманилидом – *N*-замещённые аминифенилформамиды **4**.



Направление реакции не меняется при использовании 1-замещённых бензимидазолов, содержащих функциональные группы в бензольном кольце. Показано также, что по аналогичной схеме происходит аннелирование и другого класса соединений – имидазопиридинов, с последующим раскрытием трициклических аддуктов, приводя к *N*-формамидам – 2,3-дизамещённым пиридином.

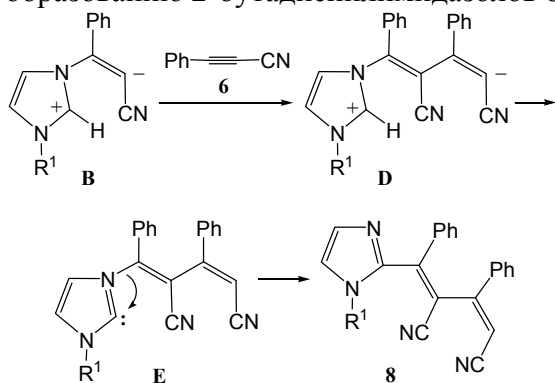
Таким образом, аннелирование замещённых бензимидазолов и гидролитическая перегруппировка циклоаддуктов на Al_2O_3 носит общий характер.

В случае 1-замещённых имидазолов **5** и другого представителя цианаацетиленов – фенилцианаацетилена **6**, образующийся на первой стадии цвиттер-ион **B** не содержит легко отдаваемого протона. Поэтому протон отщепляется из положения 2 имидазольного кольца. В результате образуется карбеновый интермедиат **C**, в котором 3,2-миграция винильного заместителя завершает *C*-винилирование с образованием функционализированных *C*(2)-винилимидазолов **7**.



Цвиттер-ионы **B** способны превра-

щаться не только в 1:1 аддукты **7**, но и далее в 1:2 аддукты, когда вторая молекула ацетилена **6**, выступая в роли третьего компонента, перехватывает карбанионный интермедиат и, через цвиттер-ион **D** и карбен **E**, приводит к образованию 2-бутадиенилимидазолов **8**.



Таким образом, представлены результаты систематического исследования по генерированию гетероциклических цвиттер-ионов и нуклеофильных карбенов.

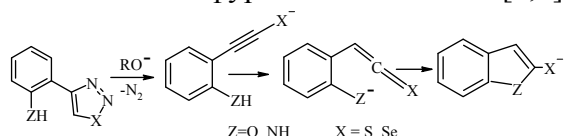
Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам при Президенте РФ (программа государственной поддержки ведущих научных школ, Грант НШ-263.2008.3), РФФИ (Грант 08-03-00156), по Интеграционному проекту Отделения химии и наук о материалах РАН (Программа 5.1).

Синтез конденсированных гетероциклов на основе *o*-галогензамещенных 4-арил-1,2,3-тиадиазолов и их производных

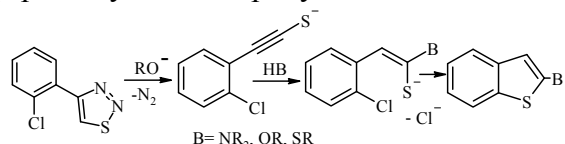
Андросов Д.А., Петров М.Л., Соколова Е.А., Тепляков Ф.С.

Санкт-Петербургский государственный технологический институт, Московский пр., 26,
Санкт-Петербург, 190013, Россия e-mail: mlpetrov@lti-gti.ru

Ранее нами был разработан новый метод синтеза конденсированных гетероциклов на основе превращений под действием оснований 4-арил-1,2,3-тиа- и селенадиазолов, содержащих *орто*-гидрокси- или amino заместитель. Метод основан на реакции внутримолекулярного циклоприсоединения протон содержащей функциональной группы к этилтиолатам - продуктам распада под действием оснований 1,2,3-тиа- и селенадиазолов - и является эффективным способом получения 2-халькоген замещенных бензофуранов и индолов [1,2].

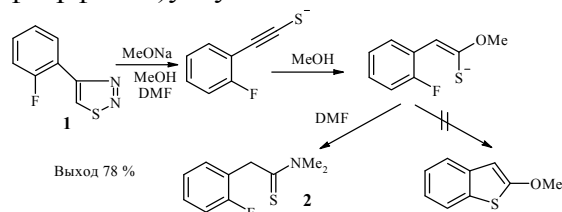


Расширяя возможности в синтезе конденсированных гетероциклов 4-арил-1,2,3-тиадиазолов, в данной работе мы предлагаем новый способ получения 2 замещенных бензотиофенов и индолов на основе превращений *o*-галогензамещенных 4-арил-1,2,3-тиадиазолов. Метод основан на реакции внутримолекулярного нуклеофильного ароматического замещения галогена 2-арилэтилтиолатом, который образуется взаимодействием протон содержащих нуклеофилов с этилтиолатом. В свою очередь 2-арилэтилтиолаты - продукты разложения под действием оснований 4-(2-галогенарил)-1,2,3-тиадиазолов. Все превращения происходят без выделения промежуточных продуктов.

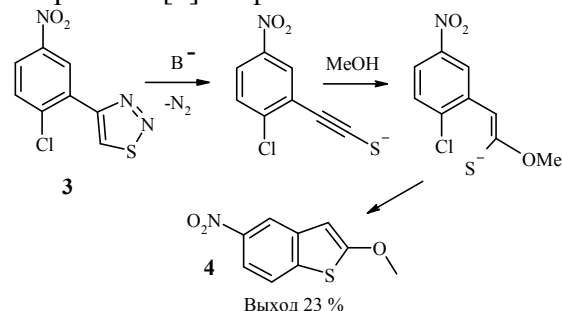


Однако для 4-(2-фторфенил)-1,2,3-тиадиазола **1** подобная реакция с нуклеофилом метиловым спиртом в присутствии диметилформамида привела к диметилтиоамиду

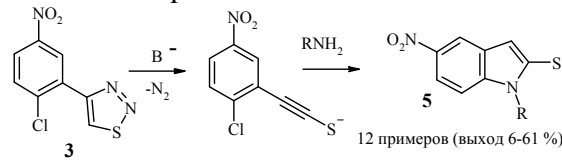
фторфенил)уксусной кислоты **2**.



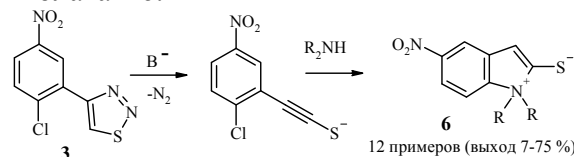
Введение в арильный заместитель тиадиазола в *n*-положение к галогену нитро группы позволило успешно провести подобные реакции. Так, из впервые нами полученного 4-(2-хлор-4-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазола **3**, действием основания и метилового спирта был получен 2-метокси-5-нитробензо[*b*]тиофен **4**.



Применение в данной реакции в качестве нуклеофилов аминов меняет направление реакции. Так для 4-(2-хлор-4-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазола **3** взаимодействие с основанием и первичными алифатическими аминами приводит к 1-алкил-5-нитро-1*H*-индол-2-тиолам **5**.



Та же самая реакция, но в присутствии вторичных аминов, приводит к 1,1-диалкил-5-нитро-1*H*-индолий-2-тиолатам **6**.



Так как во всех данных реакциях с нуклеофилами - аминами главным промежуточными продуктами могут быть 1-алкиламиноэтен-1-тиолаты, генетически связанные с тиамидами арилукусных кислот, то возможно использовать для синтеза данных тиофенов условия реакции Вильгеродта-Киндлера. Действительно, взаимодействие 2-хлор-5-нитроацетофенона **7** с избытком серы, вторичного амина в диметилформамиде приводит к 5-нитро-2-диалкиламинобензо[*b*]тиофенам **8**.



В результате выполнения этой работы удалось разработать новые методы синтеза ранее неизвестных 2-замещенных бензо[*b*]тиофенов и индолов.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант №08-03-00383-а)

Литература

1. Петров М.Л., Дехаен В., Абрамов М.А., Абрамова И.П., Андросов Д.А. 4-(2-гидроксиарил)-1,2,3-тиадиазолы как источники 2-бензофурантиолов. // *ЖОрХ*, –2002. –Т. 38. –Вып.10, С. 1563.
2. Петров М.Л., Андросов Д.А., Абрамов М.А., Абрамова И.П., Дехаен В., Ляховецкий Ю.И.. Синтез и реакционная способность 5- и 6-гидроксibenзофуран-2-селенолатов. // *ЖОрХ*, –2006. –Т. 42. – Вып.10, С. 1533.

Функционализация и перциклизация фуранового цикла на основе направленных реакций в системах «фурановое соединение – пероксид водорода – катализатор»

Бадовская Л.А., Посконин В.В., Поварова Л.В.

Кубанский государственный технологический университет, ул. Московская, 2,
Краснодар, 350072, Россия e-mail vposkonin@mail.ru

Реакции в системе «фурановое соединение – H_2O_2 – вода» многонаправленны. Это, с одной стороны, создает сложности, но с другой открывает широкие перспективы для их использования в органическом синтезе. Нами впервые выявлены закономерности влияния на направленность реакций в этой системе значений pH и температуры реакционной среды, природы катализатора и органического соразтворителя. Это позволило создать новую методологию синтезов с использованием реакций окисления фурана и его производных пероксидом водорода в водной или водно-органической среде. На основе одного только процесса окисления фурфурола созданы методы получения соединений 1-10 и их производных.

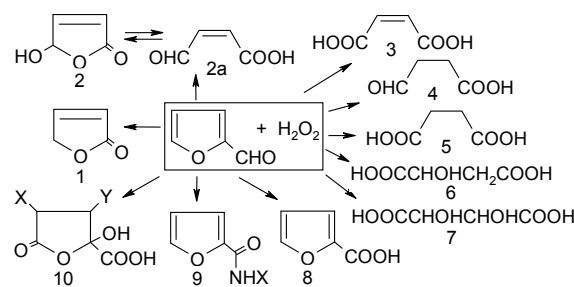
Направленность окисления фурфурола пероксидом водорода коренным образом изменяется в зависимости от pH среды и катализатора. Фурфурол реагирует с H_2O_2 при любых значениях pH. В интервале pH 1-5 преобладают реакции с раскрытием цикла, его гидроксильирования или перциклизации. В условиях кислотного автокатализа образующимися в реакции кислотами основными продуктами окисления являются фуранон 1 и янтарная кислота 5. В присутствии соединений молибдена(VI) образуется также яблочная кислота 6.

В этом же интервале pH, но в присутствии либо соединений ванадия(IV,V), либо SeO_2 преобладающими являются β -формилакриловая кислота 2 и ее циклическая форма 2a. Примечательно, что только в присутствии SeO_2 наряду с кислотой 2 образуется β -формилпропионовая кислота 4.

В реакционных средах, близких к

нейтральным (pH~6,6-7,5), как в автокаталитических реакциях, так и в присутствии соединений ванадия преимущественным продуктом является фуран-2-карбоновая кислота 8.

Специфическим признаком окисления в присутствии соединений молибдена при pH~7 является накопление винной кислоты, которая в других случаях не образуется.



В сильноосновных средах (pH>9) в присутствии соединений ванадия образуются ранее не описанные карбоксилактоны 10, а в отсутствие этих катализаторов преимущественно образуется малеиновая кислота 3.

Использование органического соразтворителя (спиртов, аминов) при окислении фурфурола водным пероксидом водорода не только влияет на скорость и выход продуктов окисления, но и позволяет получить непосредственно в реакционной системе алкилпроизводные соединений 2-8 и 10, а также амиды фуран-2-карбоновой кислоты 9.

В отличие от фурфурола, окисление фурана пероксидом водорода проходит иначе. При pH<5 в воде без катализатора процесс идет очень медленно, а при pH≥7 ничего, кроме осмоления не происходит. В водно-спиртовых средах в присутствии ванадиевых катализаторов окисление фурана продуктивно прохо-

дит даже при 20 °С с образованием продуктов алкилирования полуацетала 2 и не образующихся при окислении фурфуrolа 2,5-диалкокси-2,5-дигидрофуранов. Методом хроматомасс-спектрометрии в реакционной смеси обнаружены 2-гидроксифуран и 2,5-дигидроксидигидрофуран.

При окислении фурана в условиях межфазного катализа преимущественно образуются кислота 2а и малеиновый диальдегид.

Реакция 2-фурфурилового спирта с H_2O_2 при $\text{pH} < 2$ в присутствии соединений ванадия приводит к образованию тех же основных продуктов, что и при окислении фурфуrolа (соединений 1-3 и 5). Однако при $\text{pH} > 4$ окисление гидроксиметилфурана проходит с иной направленностью: в зависимости от других факторов преимущественно образуются гидроксизамещенные дигидрофуранкарбоновые кислоты или 2-оксобутандиовая кислота.

Представленные результаты исследования реакций с пероксидом водорода фурана, фурфуrolа и 2-фурфурилового спирта были использованы нами в процессах окисления гомологов и большой группы других функционально замещенных фуранов, что позволило получить на их основе важные во многих отношениях органические соединения.

Таким образом, сформированные нами новые представления о реакциях окисления фурановых соединений пероксидом водорода и закономерности влияния на их направленность различных факторов обеспечили доступность широкого ряда полифункциональных соединений, являющихся биологически активными веществами и реагентами в синтезах новых гетероциклических соединений.

3-Аза- и 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны. Синтез и применение.

Байбулатова Н.З., Докичев В.А.

Институт органической химии УНЦ РАН
Пр. Октября, 71, Уфа, 450054, Россия e-mail: dokichev@anrb.ru

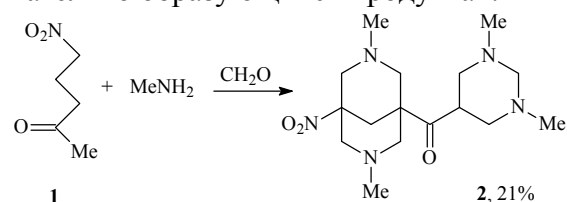
Бициклическая структура, содержащая пиперидиновый фрагмент – обычный элемент тропановых (атропин, скополамин, тропafen) и хинолизидиновых (цитизин, спартеин, ормозанин) алкалоидов. Природные и синтетические представители данного класса гетероциклических соединений обладают высокой физиологической активностью широкого спектра действия и используются в медицинской практике в качестве спазмолитических, анестезирующих, антиаритмических и других медицинских препаратов.

В настоящей работе представлен цикл исследований по разработке методов получения 3-аза- и 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов в условиях реакции Манниха с использованием 1,3-динитрозамещенных ароматических соединений, 1,3-динитропропанов, нитрокетонов, метиловых эфиров нитрокарбоновых кислот, бис(метоксикарбонилметил)сульфона и диэтилового эфира ацетондикарбоновой кислоты.

Взаимодействием 1,3-динитропропанов с избытком формалина и первичных аминов в условиях реакции Манниха с выходами до 83% синтезированы производные 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана. При этом в ряде случаев, например, при использовании 2,2-диметил-1,3-динитропропана в качестве СН-кислоты и бензиламина или моноэтанолamina в качестве аминов, реакция протекает с низкими выходами или останавливается на стадии образования 3,5-динитропиперидинов. Изучено влияние структуры исходных реагентов и условий реакции на степень образования 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов и 3,5-динитропиперидинов.

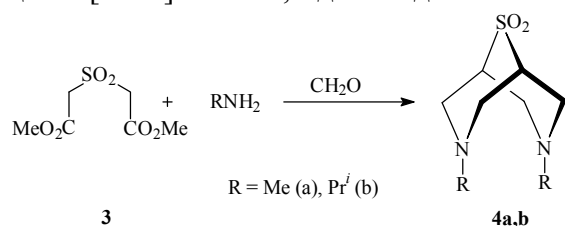
Показано, что конденсация стерически незатрудненного 5-нитропентан-2-она с формальдегидом и метиламином

позволяет в одну стадию в результате семикратной конденсации синтезировать 5-(гексагидропиримидинил-5-карбонил)-1-нитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан. В этом случае в один прием происходит конденсация с участием трех реакционных центров — метильной и двух активированных метиленовых групп нитрокетона **1**. При этом протекает не только формирование 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонановой структуры, подобно 1,3-динитропропанам, но и образование гексагидропиримидинового цикла. Следует отметить, что, несмотря на относительно низкий выход соединения, ни в одном из опытов не наблюдалось образования 1-ацетил-3,7-диметил-5-нитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана и/или 5-(4-нитробутаноил)-1,3-диметилгексагидропиримидина - возможных промежуточных продуктов, предшествующих образованию соединения **2**. Этот факт, по-видимому, свидетельствует о сравнимой и достаточно высокой реакционной способности активированных метиленовых и метильной групп как в исходном нитрокетоне **1**, так и всех последовательно образующихся продуктах.

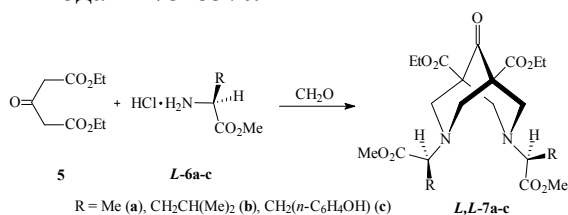


Создан удобный метод синтеза новых азот- и серасодержащих гетероциклических соединений - 9-тиа-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9,9-диоксидов на основе взаимодействия бис(метоксикарбонилметил)сульфона **3** или 2,6-ди(метоксикарбонил)тетрагидро-1,4-тиазин-1,1-диоксида с формальдегидом и первичными аминами. Установлено, что формирование 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанового скелета молекулы **4** протекает через стадию образования 2,6-

ди(метоксикарбонил)тетрагидро-1,4-тиазин-1,1-диоксида, дальнейшего гидролиза и декарбоксилирования метоксикарбонильных групп в молекуле 1,5-ди(метоксикарбонил)-9-тиа-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан-9,9-диоксида.



Показано, что взаимодействие диэтилового эфира ацетондикарбоновой кислоты **5** с формальдегидом и гидрохлоридами метиловых эфиров *L*-аланина **6a**, *L*-лейцина **6b** и *L*-тирозина **6c** приводит к образованию оптически активных производных 1,5-ди(этоксикарбонил)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-она *L,L*-**7a-c** с двумя асимметрическими центрами с выходами 75-85%.



Разработан метод синтеза *N*-(2-гидроксиалкил)цитизина на основе реакции цитизина с α -галоидкетонами и последующего восстановления образующихся кетонов гидродами металлов. Установлена абсолютная конфигурация диастереомеров *N*-[2-(1-адамантил)-2-гидроксиэтил]- и *N*-(2-гидрокси-2-фенилэтил)цитизина. Показано, что на диастереоселективность реакции восстановления кетогруппы определяющее

влияние оказывает природа восстанавливающего реагента. На примере *N*-(2-оксо-2-фенилэтил)цитизина установлено, что применение NaBH_4 или LiAlH_4 приводит к преимущественному образованию диастереомера с *R*-коfigurationей, а при использовании $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ или $\text{AlH}_3\cdot\text{NMe}_3$ - с *S*-конfigurationей хирального центра C(15).

Среди группы синтезированных *N*-(2-гидроксиэтил)цитизинов, 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов и 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонанов выявлены соединения с высокой ноотропной, антиаритмической и антивирусную активностью, на основе которых могут быть разработаны доступные, высокоэффективные и малотоксичные лекарственные средства.

Впервые показано, что введение 2-гидроксиэтильного заместителя в *N*-положение цитизина и 3-азабицикло[3.3.1]нонана приводит к появлению у них антиаритмической активности.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программ фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки - медицине» и «Направленный синтез органических веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе».

Синтез полисопряженных производных на основе N-арилкарбазола

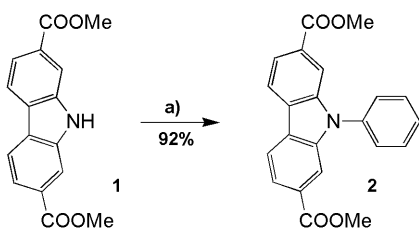
Баран А.Г., Ольховик В.К.

ГНУ «Институт химии новых материалов НАН Беларуси»,
220141, Беларусь, г. Минск, ул. Ф. Скорины, 36. E-mail slavol@basnet.by

Разнообразные производные триариламинов находят применение в качестве материалов, обладающих высокой дырочной проводимостью при создании органических электролюминесцентных устройств [1]. N-Арилированные производные карбазола, являясь структурными аналогами трифениламинов, обладают жёсткой планарной структурой и характеризуются более высокой химической и термической стабильностью. Кроме того, полисопряжённые карбазолсодержащие соединения интенсивно люминесцируют в сине-фиолетовой области спектра и могут использоваться в качестве светоиспускающих материалов [2].

Ранее в нашей лаборатории был разработан эффективный метод синтеза диметилового эфира карбазол-2,7-дикарбоновой кислоты **1** [3]. Наличие карбоксильных групп в положениях 2,7 позволяет легко осуществлять наращивание боковых цепей молекулы, что делает это соединение удобным исходным материалом для синтеза линейных поли- π -сопряженных систем – потенциальных электролюминесцентных материалов. Арилирование по атому азота должно существенно улучшить электропроводность таких соединений.

Хотя N-арилированию азотсодержащих гетероароматических соединений посвящено достаточно большое количество публикаций, как правило, приведенные методики не являются общими, сильно зависят от структуры субстрата, часто требуют жёстких условий проведения реакции или использования дорогостоящих катализаторов. Наиболее часто для N-арилирования производных карбазола используется реакция Ульмана [4].



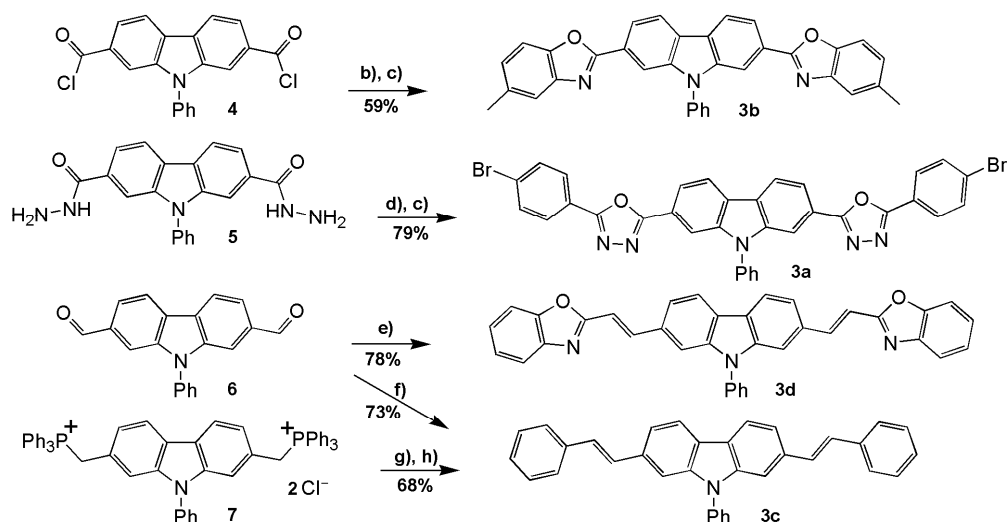
a) Ph-Br, CuI, дибензо-18-краун-6, Δ

Арилирование электронодефицитного, вследствие согласованного влияния двух карбоксильных групп, атома азота соединения **1** проводили по модифицированной реакции Ульмана, кипячением в бромбензоле в присутствии K_2CO_3 , йодида меди и дибензо-18-краун-6. Использование краун-эфира в данной реакции позволило существенно сократить время реакции и повысить выход целевого продукта.

С целью поиска эффективных электролюминофоров предполагалось осуществить синтез различных полисопряженных систем, в том числе, имеющих в цепи сопряжения чередующиеся электронодонорные и электроноакцепторные группировки.

Соответствующая трансформация сложноэфирных групп карбазола **2** позволила получить ключевые промежуточные соединения **4-7**. Так, синтез хлорангидрида **4** осуществляли омылением сложноэфирных групп производного **2** с последующим кипячением полученной кислоты в избытке тионил хлорида. Гидразид **5** получали с количественным выходом при действии избытка гидразингидрата на диметилловый эфир карбазол-2,7-дикарбоновой кислоты **2**. Синтез диальдегида **6** осуществляли по двухстадийной схеме, включающей исчерпывающее восстановление и окисление, поскольку промежуточный диол использовался при получении дифосфониевой соли **7**. Так, восстановление эфира **2** проводили с помощью $LiAlH_4$ в ТГФ, после чего окисление полученного диола осуществляли при комнатной температуре пиридиний хлорхроматом. 2,7-Бис-(трифенилфосфонийметил)-карбазол дихлорид **7** был синтезирован исходя из хлорметильного производного, полученного, в свою очередь, с выходом 87% из 2,7-бис(гидроксиметил)карбазола действием тионил хлорида. Образование четвертичной соли легко проходило в присутствии трифенилфосфина при кипячении в N,N-диметилацетамиде.

Серия полисопряжённых люминесцентных соединений **3 a-d** была получена, как показано на приведённой ниже схеме.



b) 2-амино-*пара*-крезол, Et₃N, ТГФ, комн. темп.; c) POCl₃, Δ; d) ClC(O)-C₆H₄-Br, Py, 60°C; e) 2-метилбензоксазол, КОмрет-Бу, 40-50°C; f) BrPh₃P-Вп, КОмрет-Бу, ТГФ, комн. темп.; g) КОмрет-Бу, ТГФ, комн. темп.; h) Вп-CHO, ТГФ, комн. темп.

Синтез бис-бензоксазольного производного **3b** проводили в две стадии реакцией хлорангидрида **4** с 2-амино-*пара*-крезолом в присутствии триэтиламина и последующей циклизацией полученных бис[(2-гидрокси-5-метилфенил)амидов в POCl₃. Конденсация гидразида **5** с 4'-бромбензоил хлоридом и дальнейшая циклодегидратация несимметрично замещённого гидразида приводила к образованию производного **3a**, содержащего электронодонорные карбазольные и фенильные фрагменты, сопряжённые через акцепторные 1,3,4-оксадиазольные группы.

Следует отметить, что описанные выше полиароматические карбазолсодержащие производные представляют собой довольно жёсткие линейные молекулы, умеренно растворимые в большинстве органических растворителях. Удлинение цепи сопряжения за счет введения этенильных групп приводит к батохромным сдвигам длин волн поглощения и люминесценции соединений, и, кроме того, вызывает существенное увеличение их растворимости [5].

Синтез 2,7-бис(2-фенилэтенил)-карбазола **3c** проводили по реакции Виттига альдегида **6** и трифенилфосфонийбензил хлорида **7**. Необходимо отметить, что данное сочетание протекает с высокой стереоселективностью, давая единственный *транс*, *транс* изомер.

Альтернативным способом получения фенилвиниленового соединения **3c** является конденсация бензальдегида с трифенилфосфониевой солью **7**, в результате которой также наблюдалось образование исключительно (E)-продукта.

Синтез полисопряжённого производного **3d**, содержащего карбазольные фрагменты, замещённые в положения 2 и 7 бензоксазол-2-ил-(E)-этенильными группами, осуществляли конденсацией по Кнёвенагелю альдегида **4** и 2-метилбензоксазола в ДМСО.

Люминесценция производных **3 a-d** наблюдается в сине-фиолетовой области спектра. Численные данные по УФ поглощению и флуо-

ресценции целевых соединений представлены в таблице.

Соединение	$\lambda_{\text{макс, А}}, \text{ нм}, (\epsilon, \text{ л*моль}^{-1}\text{*см}^{-1})$	$\lambda_{\text{макс, F}}, \text{ нм}$
3a	337,5 (41400)	428,5
3b	337,0 (106100)	431,5
3c	367,5 (104000)	430,0
3d	385,5 (194200)	457,0

Как можно видеть при сравнении производных **3b** и **3c**, а также **3a** и **3d**, максимумы испускания люминесцентных карбазолсодержащих производных в равной степени подвержены влиянию как электроноакцепторных заместителей, так и удлинения цепи сопряжения.

Литература

1. Uwe Geissler et al., *Polymers for Advanced Technologies*, 8(2), 87-92, (1997).
2. Vyacheslav K. Olkhovik, et al., *ARKIVOC*, ix (Issue in Honor of Prof. Oleg Kulinkovich), 69-93, (2008).
3. А.Г. Баран, и др. // *Сборник Трудов Молодых Учёных Национальной Академии Наук Беларуси*, 2, 134-137, (2004).
3. Soon Wook Cha and Jung-II Jin, *Journal of Materials Chemistry*, 13(3), 479-484, (2003).
4. Sung-Hee Son et al., *Current Applied Physics*, 5(1), 75-78, (2005).

Новые подходы к синтезу фосфорорганических изоксазолов

Брель В.К.

Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, Северный проезд, д.1, Черноголовка, Московской области, 142432, Россия e-mail: brel@ipac.ac.ru

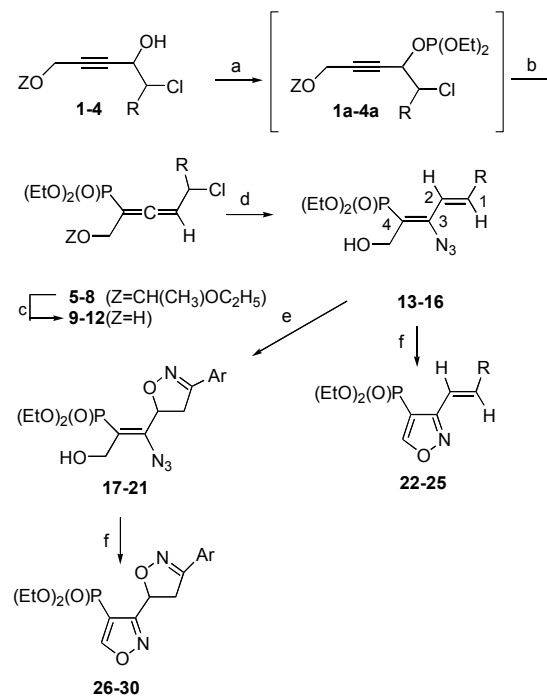
3,4-Дизамещённые изоксазолы широко используются для конструирования фармацевтических препаратов с широким спектром биологической активности [1]. Это, в первую очередь, не стероидные препараты (NSAIDs) [2], гипертензивные лекарственные средства [3], вещества с высокой ингибирующей активностью по отношению к различным видам протеаз [4], эффективные антидепрессанты [5].

Введение различных, функциональных групп в 3 и 4 положения изоксазольного кольца, позволяет существенно расширить синтетические возможности при направленном синтезе физиологически активных веществ.

Данная работа посвящена разработке удобных методов синтеза ранее неизвестных фосфорорганических изоксазолов, имеющие своём составе алкенильные или изоксолидиновые фрагменты.

Предлагаемая нами методология синтеза фосфорорганических изоксазолов, базируется на достаточно простой, легко реализуемой, трёх-стадийной процедуре. 1) Взаимодействие ацетиленовых спиртов с диэтилхлорфосфитом и получение фосфорилированных алленов, 2) получение 3-азидо-1,3-алкадиенфосфонатов и 3) превращение азидо-1,3-алкадиенилфосфонатов в 4-(диэтилфосфоно)-3-замещённых изоксазолы.

дартной процедуры, [6] исходя из О-защищённого пропаргилового спирта.

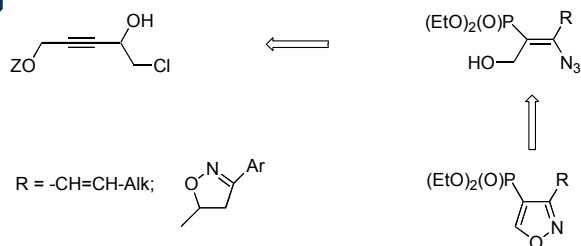


R = H, CH₃, C₂H₅; n-C₄H₉. Ar = C₆H₅; p-FC₆H₄, p-ClC₆H₄, p-CH₃C₆H₄, p-CH₃OC₆H₄.

(a) ClP(OEt)₂, Et₃N, Et₂O, -25°C; (b) 24 h, r.t.; (c) H⁺, MeOH; (d) NaN₃, DMF, 40-50°C, 2 h.; (e) ArCCl=NOH, TEA, -20°C; (f) MnO₂, 72 h, r.t.

Фосфорилированные аллены **5-8** синтезированы на основе Horner-Mark [2.3]-сигматропной перегруппировки ацетиленовых фосфитов [7], полученных *in situ* реакцией ацетиленовых спиртов **1-4** с диэтилхлорфосфитом. Снятие защиты с гидроксильной группы в соединениях **5-8**, осуществлялось без выделения **5-8**, путём обработки реакционной массы соединений **5-8** метанольным раствором пара-толуолсульфокислоты, с последующим выделением алленов **9-12** колонной хроматографией.

Взаимодействие фосфорилированных алленов **9-12** с азидом натрия в течение 2 часов при 40-50 °C, в среде диметилформамида, приводит к образованию



Исходные ацетиленовые спирты **1-4** были получены с использованием стан-

1,3-алкадиенов **13-16**, исключительно с *E*-конфигурацией. Соединения **13-16**, были выделены колоночной хроматографией, с выходом 58-73%. Строение соединений **13-16** было доказано с помощью ЯМР спектроскопии. Последняя стадия синтеза 4-(диэтилфосфоно)-3-замещённых изоксазолов, связанная с формированием изоксазольного цикла, реализована путём окисления соединений **13-21** диоксидом марганца. Реакция протекает при комнатной температуре в течение 48 часов с высоким выходом (около 70%). Целевые 4-(диэтилфосфоно)-3-замещённые изоксазолы **22-30**, выделены колоночной хроматографией и охарактеризованы с помощью ЯМР спектроскопии.

Данная работа выполнена на финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект 09-03-00099.

Литература

1. Dileep Kurman, J. S.; Ho, M. M.; Leung, J. M.; Toyokuni, T. *Adv. Synth. Catal.*, 344, 1146 (2002).
2. Hagiwara, Y.; Tanaka, M.; Kajitani, A.; Yasumoto, S.; *Jpn. Kokai Tokkyo Koha JP 03220180*, (1991); *Chem. Abstr.*, 116, 128944s, (1992).
3. Minami, N.; Sato, M.; Hasumi, K.; Yamamoto, N.; Keino, K.; Matsui, T.; Kaneda, A.; Ota, S.; Saito, N.; Sato, S.; Asadori, A.; Doi, S.; Kobayashi, M.; Sato, J.; Asano, S. *Jpn. Kokai Tokkyo Koha JP 2000086657*, (2000); *Chem. Abstr.*, 132, 251139r, (2000).
4. Dannhardt, G.; Dominiak, P.; Laufer, S. *Arzneim.-Forsch.*, 43, 441, (1993).
5. Skolnick, P. *J. Clin. Psychiatry*, 63, 19, (2002).
6. (a) Brandsma, L. *Preparative acetylenic chemistry*, Elsevier: Amsterdam, 1988; (b) Brel, V.K. *Synthesis*, 463 (1999).
7. Mark, V. *Tetrahedron Lett.*, 281, (1962).

Формазаны в синтезе гетероциклов

Бузыкин Б.И.

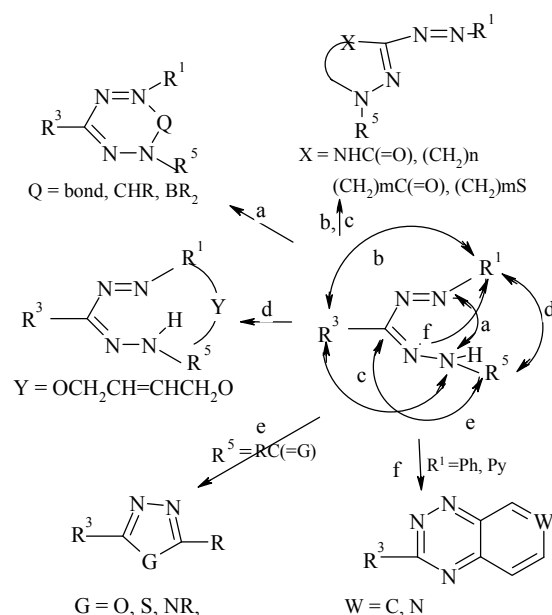
Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского
научного центра РАН, Казань 420088, Арбузова 8, E-mail: buz@iopc.knc.ru.

Формазаны доступный класс органических соединений. Они получают легко реакцией арил- и гетерилдiazониевых солей, с арил- и гетерилгидразонами, озаонами, гуанилгидразонами, а также с соединениями, содержащими активированные метильные, метиленовые или метиновые группы. Препаративные методы синтеза формазанов разработаны и на основе реакций окисления многих типов гидразицинов и реакций гидразоноилгалогенидов, иминоэфиров, амидинов, амидоксимов, амидразонов или ортоэфиров с арил- и гетарилгидразинами или с гидразидами, а также реакций некоторых гетероциклов с арилгидразинами [1]. Возрастающая потребность формазанов в химии и биологии обусловила лабораторное и промышленное производство многих представителей арил- и гетарилформазанов различными фирмами.

Естественно, что синтетическая и коммерческая доступность формазанов и большое разнообразие их типов привлекают внимание химиков к ним как к прекурсерам в синтезе различных гетероциклических систем, в том числе и макроциклов. Тем не менее, потенциал формазанов как прекурсоров в синтезе гетероциклов ещё не оценён в достаточной мере. Так, в отличие от других типов арилгидразонов, нет примеров использования формазанов в синтезе индолов по Фишеру и во многих других реакциях. 3-Галоген-1,5-диарилформазаны практически не использованы как источники 1,3-диполярных реагентов, и т.д.

Наиболее успешно формазаны используются в синтезе пяти-, шести-членных азациклов, их аннелированных аналогов и в синтезе полиазамакроциклов. Например, в синтез тетразолиевых солей, тетразолов, 1,2,3-триазолов, 1,2,4-триазолов, 1,3,4-тиадизолов, 1,3,4-оксадизолов, пиразолов, тиазолов, инда-

золов, вердазилов, 1,2,4,5-тетразинов, пиридазинов, 1,3,4-тиадиазинов, 1,2,4-триазинов, бора-2,3,5,6-тетразинов, бензо-1,3,4-триазинов, бензо-1,3,4-тиазинов, 1,2,4-триазоло[3,4-а]-фталазинов, 1,2,4-триазоло-[4,3-а]-пиримидинов, 1,2,4-триазоло[4,3-а]хиназолинов, 1,2,4-триазоло[4,3-а]-хиноксалинов, пиримидино[1,2-б]-1,2,4,5-тетразинов, 1,2,4-триазино[4,3-б]-1,2,4,5-тетразинов и многих других.

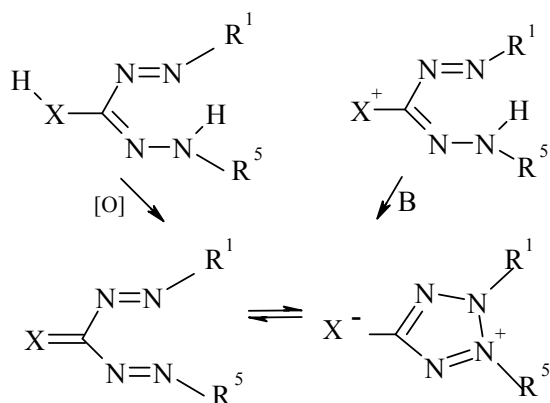


Широко востребованные соли тетразолия легко получают при окислении 3-R-1,5-диарил-, 3-R-1(5)-арил-5(1)-гетарил- и 3-R-1,5-дигетарилформазанов, а также бис-формазанов, полученных на основе бис-арилгидразонов диальдегидов или диазотированных бензидинов и других диарилдиаминов. Наиболее удобный способ получения 2,5-дизамещенных тетразолов основан на использовании 1-арил-3-R-5-тозилформазанов, и т.д.

1,5-Диарил- и 1-арил-5-гетерилформазаны как прекурсоры занимают очень важное место в синтезе хорошо изученных и изучаемых вердазильных свободных радикалов и вердазильных катионов, а так же генетически связан-

ных с ними 1-Н- (лейковердазилов) и 1-*R*-1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4,5-тетразинов.

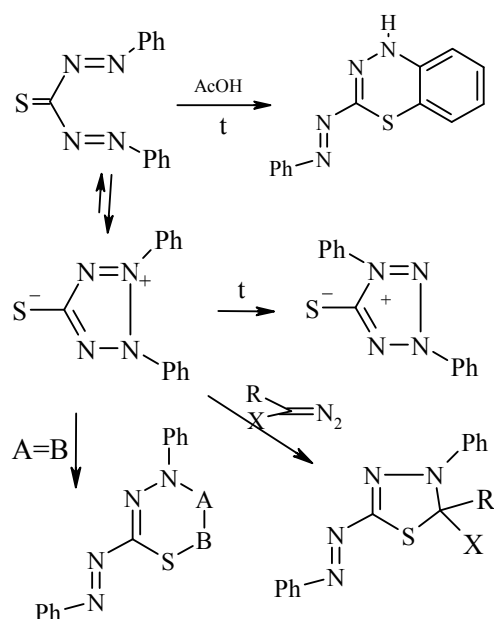
Если в положении 3 формазанной группы находится заместитель типа НХ ($X = S, O, NR, CRR',$) или солевого типа ($N^+=C$, например в α -азацикле, P^+R_3), то направление реакции дегидрирования формазанов может меняться по сравнению с обычным. При этом дегидрированные продукты, в зависимости от природы атома X , могут иметь или открытоцепную структуру ($X = P$), или циклическую структуру ($X = O$), которые в растворах могут находиться в равновесном состоянии ($X = S$). Не совсем ясна ситуация со структурой продуктов дегидрирования 3-замещенных аминоформазанов ($X = NR$).



$X = S, O, NR, CRR', PR_3$

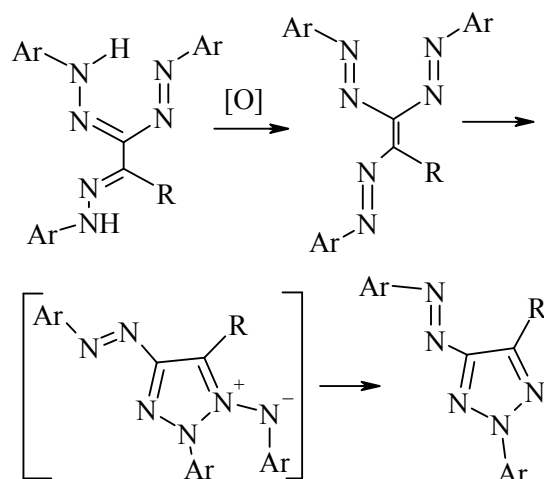
Примеров дегидрирования формазанов, у которых группы НХ удалена от атома 3-С какой-либо кратной системой $HX-(A=B)_n$, например, $A=B = C=C, N=C, OC_6H_4, SC_6H_4, N(R)C_6H_4$ и др., известно пока немного.

Обе формы дегидроформазанов способны ко многим реакциям, в том числе и к внутримолекулярным и межмолекулярным электроциклическим реакциям, которые открывают путь к синтезу многих гетероциклических систем. Например:



$A=B = R^1_2C=CHNR_2, PhCCNEt_2; R, X =$

$Ph, Ar, Me, H; R+X = O,$ или



Литература

1. Б.И. Бузыкин, Г.Н. Липунова, Л.П. Сысоева, Л.И. Русинова. *Химия формазанов*. Наука. Москва. 1992. 376 с.

Синтез гетероциклических соединений, содержащих каркасные заместители на основе реакций с участием напряженных мостиковых [3.3.1]пропелланов

¹Бутов Г.М., ²Мохов В.М., ¹Саад К.Р.

¹Волжский политехнический институт (филиал) ВолгГТУ, ул. Энгельса, 42а, 404121, Волжский (Волгоградская область), Россия, e-mail: butov@volpi.ru

²Волгоградский государственный технический университет, Россия

Класс напряжённых мостиковых [3.3.1]пропелланов, к которым относится 1,3-дегидроадамантан и его гомологи, является чрезвычайно интересным объектом исследования с точки зрения их химических свойств и реакционной способности. Возможность раскрытия циклопропанового цикла при инвертированных атомах углерода раскрывает широкие синтетические возможности для получения ряда труднодоступных производных адамантана.

В работе рассматриваются химические реакции различных гетероциклических соединений с 1,3-дегидроадамантаном или его гомологами:

- пиридином, алкилпиридинами и пиридинкарбоновыми кислотами;
- хинолином, алкилхинолинами, 8-гидрокси и 8-меркаптохинолинами;
- фураном, пирролом, тιοфеном и их производными;
- диазолами, триазолами, тетразолами и их бензоаналогами;
- индолом и родственными системами: карбазолом, индольными алкалоидами;
- пуринами и их аналогами;
- лактамами и лактонами, а также с природными гетероциклическими соединениями.

Методом хромато-масс-спектрометрии установлены некоторые закономерности реакций, их направленность в зависимости от условий и природы гетероциклического соединения. Изучены вопросы хемио- и региоселективности реакций, образование продуктов диадамантилирования, влияния природы растворителя, а также вероятные механизмы соответствующих реакций.

По результатам исследований разработана методология построения различных связей: C-C_{Ad}, N-C_{Ad}, O-C_{Ad}, S-C_{Ad} между гетероциклическим соединением и узловым углеродным атомом адамантана (Ad). Исследования показали свою перспективность с точки зрения как синтетической, так и теоретической химии.

Получены новые гетероциклические соединения, содержащие пространственно затрудненный адамант-1-ильный радикал, представляющие самостоятельный практический интерес, а также как синтоны для целенаправленного синтеза широкого спектра других гетероциклических соединений.

Работы выполнялись при финансовой поддержке Министерства образования РФ

2-Фурфурилтиено(фуоро)[2,3-*b*]пиридины: синтез и реакции раскрытия фуранового кольца

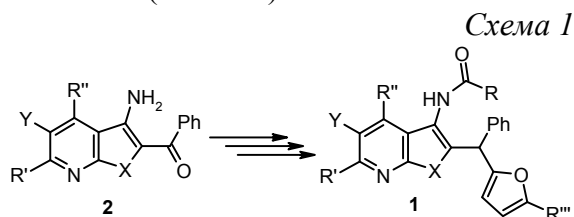
Василин В.К., Строганова Т.А., Косулина Д.Ю., Крапивин Г.Д.

Кубанский государственный технологический университет, ул. Московская, 2,
Краснодар, 350072, Россия e-mail vasilin@mail.ru

Аминокетоны ряда тиено[2,3-*b*]пиридина широко используются в синтезе аннелированных и сопряженных гетероциклических систем. Ранее [1-3] нами сообщалось о получении новых три- и пентациклических гетероциклов на основе производных этого ряда соединений.

В настоящем докладе представлены результаты исследований по синтезу фурфурилтиенопиридинов и их кислородсодержащих аналогов - фурфурилфуропиридинов. Отмечаются существенные отличия химического поведения представителей указанных систем в кислой и щелочной средах.

Метановые структуры **1** получены в три стадии из соответствующих аминокетонов **2** (Схема 1).



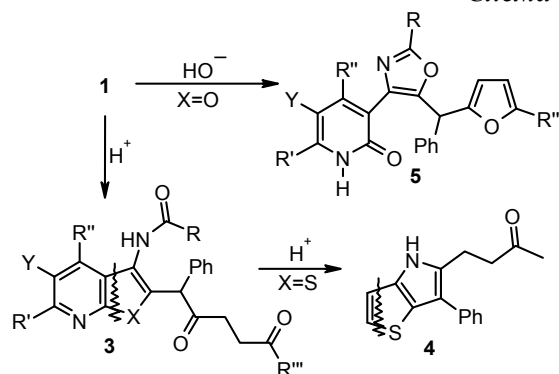
Для серусодержащих амидов **1** установлено влияние природы ацильной группы на результат электрофильного раскрытия фуранового кольца.

Амиды **1** ароматических и гетероароматических кислот в кислой среде дают дикетоны **3** (Схема 2). Ацетамиды в тех же условиях теряют защитную группу и превращаются в пирролотиенопиридины **4**.

В случае фуоропиридинов (независимо от строения ацильного радикала) из реакционной смеси были выделены только соответствующие дикетоны.

Нагреванием соединений **1** в щелочных растворах нам не удалось снять защитную группу.

Схема 2



При использовании в данной реакции тиенопиридина нами из реакционной смеси неизменно выделялись исходные соединения. Фуоропиридины в условиях щелочного гидролиза гладко превращаются в производные оксазолилпиридоны **5**.

Литература

1. Василин В.К., Кайгородова Е.А., Крапивин Г.Д., *ХГС*, 4, 565 (2000)
2. Василин В.К., Кайгородова Е.А., Фирганг С.И., Крапивин Г.Д., *ХГС*, 3, 462 (2004).
3. Василин В.К., Липунов М.М, Коношкин Л.Д., Кайгородова Е.А., Крапивин Г.Д., *ХГС*, 1582 (2006).

Гидроксифенилзамещенные 1,2,4-триазолы. Синтез и реакции

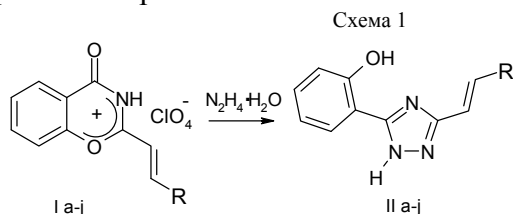
Викрищук Н.И.¹, Шашева Е.Ю.¹, Викрищук Н.И.², Попов Л.Д.¹, Михайлов И.Е.²

¹Южный федеральный университет, ул. Зорге, д. 7,
Ростов-на-Дону, 344090, Россия, e-mail natvi2004@mail.ru

²Южный научный центр Российской академии наук, Ростов-на-Дону

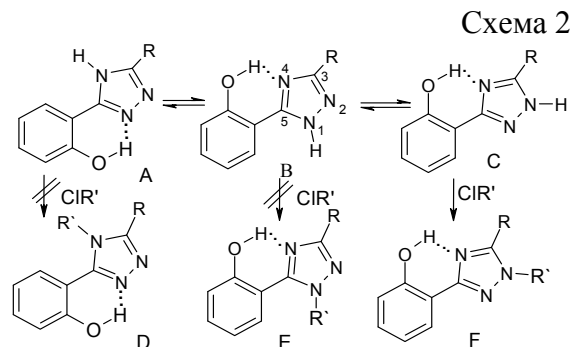
Среди производных 1,2,4-триазолов найдены противоопухолевые [1,2], противогрибковые [3,4] и седативные препараты [5], кроме того, соединения данного ряда известны как транквилизаторы [6], вещества с анальгетическим и антигипоксическим действием [6]. Гидроксифенилзамещенные 1,2,4-триазолы, легко образующиеся из перхлоратов 4-оксо-1,3-бензоксазиния [7] под действием гидразин-гидрата [8], содержат в своей структуре несколько реакционных центров, что расширяет их синтетические возможности и делает интересными объектами для дальнейших химических превращений.

С целью расширения ряда потенциально биологически активных соединений нами были синтезированы ранее неизвестные арилвинил- и гетарилвинилзамещенные 1,2,4-триазолы (2) (схема 1) и изучены их реакции с электрофильными реагентами.



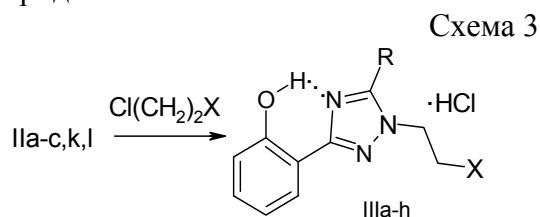
R = 4-MeOC₆H₄ (a), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (b), 4-MeSC₆H₄ (c), 4-ClC₆H₄ (d), 4-BrC₆H₄ (e), 2-тиенил (f), 1-метилиндолил-3-ил (g), 3-метилтиенил (h), R = 2-пиридилил (i), 5-метилфурил (j).

Вследствие того, что в растворах 1,2,4-триазолов (IIa-j) возможны таутомерные превращения (схема 2), необходимо было также выяснить, в какой таутомерной форме и, следовательно, с образованием какого изомера (N-производного 5-(2-гидроксифенил)-4H- (D), 5-(2-гидроксифенил)-1H- (E) или 3-(2-гидроксифенил)-1H-1,2,4-триазола (F) проходят реакции 1,2,4-триазолов с различными электрофильными реагентами.



R = CH₃, ArCH=CH R' = Alk, (CH₂)₂NR'R'', Ts, SO₂NMe₂

В результате реакции триазолов (IIa-c,k,l) с диалкиламиноэтилхлоридами [(2-хлорэтил)диэтиламином, 4-(2-хлорэтил)морфолином и 1-(2-хлорэтил)пиперидином] при кипячении в ацетоне в присутствии NaOH были синтезированы триазолы (IIIa-i) (схема 3), выделенные из реакции в виде гидрохлоридов.



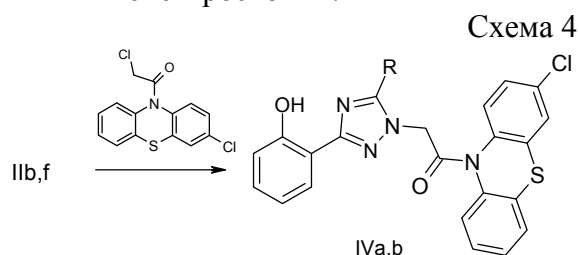
II: R = 4-MeOC₆H₄CH=CH (a), 3,4-(MeO)₂C₆H₃CH=CH (b), 4-MeSC₆H₄CH=CH (c), Me (k), Ph-CH=CH (l)
III: R = PhCH=CH (a), 4-MeOC₆H₄CH=CH (b), 4-MeSC₆H₄CH=CH (c), Me (d), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (e), PhCH=CH (f), 4-MeOC₆H₄CH=CH (g), 3,4-(MeO)₂C₆H₃CH=CH (h)

III: X = NEt₂ (a-c), -N(CH₂)₂O (d,e), -N(CH₂)₅ (f,h)

Образование в данной реакции именно N-производных 3-(2-гидроксифенил)-1H-1,2,4-триазола (IIIa-h), было доказано данными ЯМР ¹H (COSY) и ¹³C спектроскопии.

При кипячении 1,2,4-триазолов (IIb,f) с 2-хлор-10-(хлорацетил)-10H-фенотиазином в ацетоне в присутствии поташа с высокими выходами получены новые гетероциклические соединения (IVa,b) (схема 4), строение которых доказано данными элементного анализа, ИК и

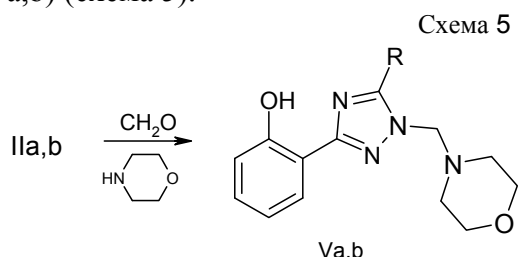
ЯМР ^1H спектроскопии.



II: R = 3,4-(MeO) $_2$ C $_6$ H $_3$ CH=CH- (b),
2-тиенилвинил (f)

IV: R = 3,4-(MeO) $_2$ C $_6$ H $_3$ CH=CH- (a),
2-тиенилвинил (b)

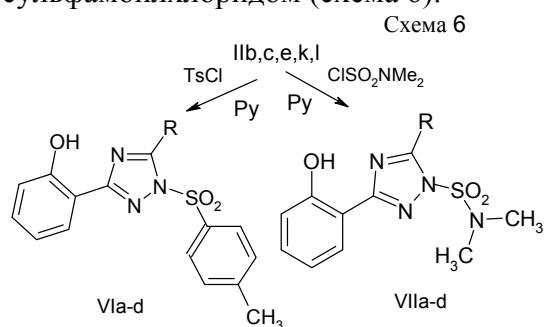
Аминотилирование по Манниху 1,2,4-триазолов (IIa,b) приводит к морфолинотетилзамещённым 1,2,4-триазолам (Va,b) (схема 5).



R = 4-MeOC $_6$ H $_4$ CH=CH (a), 3,4-(MeO) $_2$ C $_6$ H $_3$ CH=CH (b)

Направление аминотилирования триазолов (IIa,b) было выяснено с привлечением данных ЯМР ^{13}C для соединения (V a).

N-Тозил- и N-сульфамойлзамещённые 1,2,4-триазолы (VIa-d), (VIIa-d) синтезированы при нагревании 1,2,4-триазолов (II b,c,e,k,l) в пиридине с тозил- или сульфамойлхлоридом (схема 6).



II: R = 3,4-(MeO) $_2$ C $_6$ H $_3$ CH=CH (b), 4-MeSC $_6$ H $_4$ CH=CH (c),
4-BrC $_6$ H $_4$ CH=CH (e), Me(k), PhCH=CH (l)

VI: R = Me (a), PhCH=CH (b), 3,4-(MeO) $_2$ C $_6$ H $_3$ CH=CH (c),
4-BrC $_6$ H $_4$ CH=CH (d)

VII: R = Me (a), PhCH=CH (b), 3,4-(MeO) $_2$ C $_6$ H $_3$ CH=CH (c),
4-MeSC $_6$ H $_4$ CH=CH (d)

Для окончательного доказательства строения соединений (VI, VII) был проведен рентгеноструктурный анализ соединения (VIId), что позволило установить, что из данной реакции, как и в случае реакций алкилирования и аминотетилирования, были выделены N-замещённые 3-(2-гидроксифенил)-1H-1,2,4-триазолы.

Из проведенного исследования можно сделать вывод, что реакции гидрокси-фенилзамещённых 1,2,4-триазолов (II) с электрофильными реагентами протекают региоселективно, с образованием N-производных 3-(2-гидроксифенил)-1H-1,2,4-триазолов.

Работа выполнена при поддержке гранта РНП 2.1.1.2371.

Литература

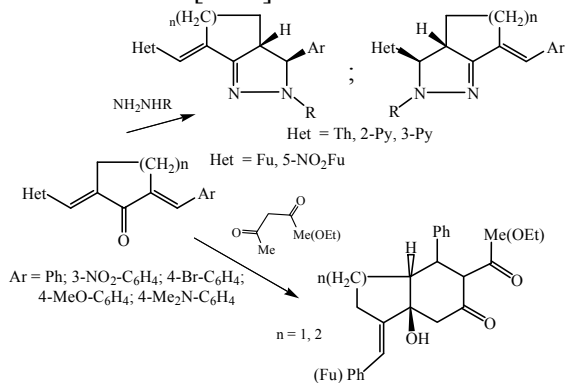
1. Tkisler A., Usunanali E., Demirbas A. *Ind. J. Pharm. Sci.* 2000, 62, 371.
2. Edwards P.N., Large M. W. *AU 8816911, EP 0296749, JP 1989019067, US 4935437.*
3. Heeres J, Backx L.J., Van Cutsem J. *J Med. Chem.* 1984, 27, 7, 894-900.
4. Girijavallabhan V. M., Ganguly A.K., Pinto P.A., Sarre O.Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1992, 1, 7, 349.
5. Hirai K., Sugimoto H., Ishiba T., Fujishita T., Tsukinoki Y., Hirose K. *J Heterocycl. Chem.*, 1982, 19, 6, 1363-9.
6. Рябухин Ю.И. *Соли 4(5H)-оксазолония, 4-оксо-1,3-оксазиния и их гетероаналоги. Дисс. ... докт. хим. наук.* – Ростов-на-Дону. 1975
7. Ю.И. Рябухин, В.В. Межеричский, В.Д. Карпенко, Г.Н. Дорофеенко, *Химия гетероцикл. соединений*, 1975, 9, 1184.
8. Г.Н. Дорофеенко, Ю.И. Рябухин, С.Б. Булгаревич, В.В. Межеричский, О.Ю. Рябухина, *Журн. орган. химии*, 1977, 13, 11, 2459-2460.

Региоселективность нуклеофильных реакций кросс-сопряженных диенонов несимметричного строения

Голиков А.Г., Григорьева Э.А.

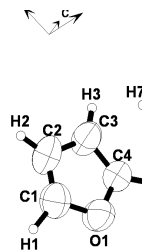
Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, ул. Астраханска, д.81,
Саратов, 410012, Россия e-mail margarita80599@rambler.ru

Ранее нами было показано, что несимметрично построенные кросс-сопряженные диеноновые производные циклогексана, содержащие илиденовые ароматические и гетероароматические заместители в различных сочетаниях реагируют с N- и C-нуклеофильными реагентами по сопряженной системе связей C=C-C=O региоселективно в зависимости от природы заместителей. Определено соотношение региоизомеров и предложены спектральные критерии их отнесения [1 - 3]:



Установлено (РСТА [4]), что в диенонах (гет)ароматические циклы илиденовых заместителей не всегда копланарны системе связей C=C-C=O (Рис. 1 – 3, где φ -двугранный угол между плоскостями ароматического цикла и C=C связи). Наибольшая копланарность отмечена для π -избыточных ароматических циклов; наименьшая для π -эквивалентных и дефицитных.

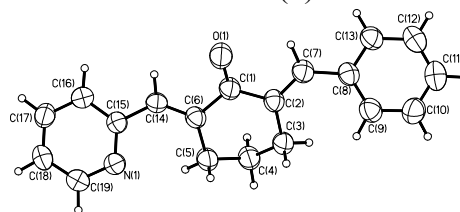
На основании данных рентгеноструктурного исследования можно сделать вывод о значительном вкладе в распределение электронной плотности диенонов резонансных структур **A** и **B** и предположить предпочтительность нуклеофильных атак по фенилметиленовому фрагменту – атому углерода (β) для кетона **1** и практически равную вероятность по обоим этиленовым атомам углерода (β и β') для кетонов **2** и **3**.



$$\varphi = 2,8^\circ$$

$$\varphi = 36,3^\circ$$

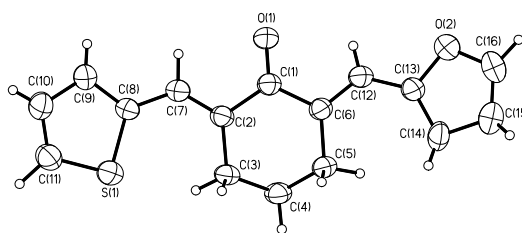
Рис. 1. Общий вид молекулы 6-фенилметил-2-фурилметил-циклогексанона (**1**)



$$\varphi = 21,2^\circ$$

$$\varphi = 28,9^\circ$$

Рис. 2. Общий вид молекулы 2-(2-пиридилметил)-6-фенилметил-циклогексанона (**2**)



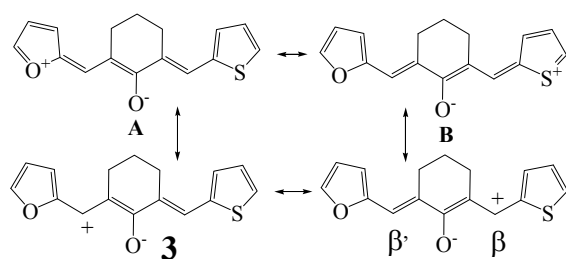
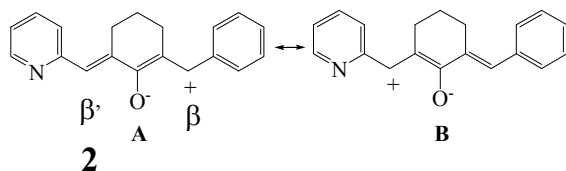
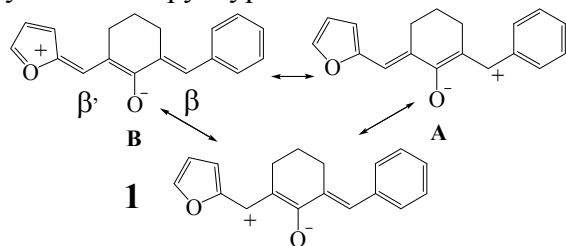
$$\varphi = 2,1^\circ$$

$$\varphi = 2,6^\circ$$

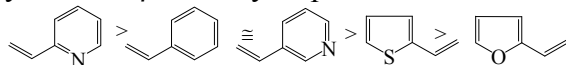
Рис. 3. Общий вид молекулы 2-(2-тиенилметил)-6-(2-фурилметил)-циклогексанона (**3**)

Такой вывод обусловлен возможностью или невозможностью вовлечения в сопряжение (гет)ароматического цикла заместителя. Для диенона **1** резонансная структура **A** предпочтительна для нуклеофильных атак, чем структура **B**. Для диенона **2** обе структуры предпочтительны. В случае диенона **3** нуклео-

фильная атака по β атому углерода с участием структур **A** и **B** невозможна.



В результате можно сделать вывод о низкой активности диенена **3**, а илиде-новые заместители расположить в ряд по убыванию реакционной способности с участием β атома углерода:



что согласуется с экспериментальными данными о выходах продуктов.

Используя полученные данные, можно прогнозировать направление нуклеофильных атак для родственно построенных несимметричных кросс-сопряженных диенонов.

Работа выполнена при финансовой поддержке президента РФ (Грант МК-5718.2008.3).

Литература

1. Бугаев А.А., Голиков А.Г., Фомина Ю.А., Егоров С.В., Кривенько А.П., *Известия ВУЗов. Химия и химическая технология*, 48(1), 84 (2005).
2. Бугаев А.А., Голиков А.Г., Кривенько А.П., *Химия гетероцикл. соедин.*, 7, 986 (2005).
3. Вацадзе С.З., Голиков А.Г., Кривенько А.П., Зык Н.В., *Успехи химии*, 77(8), 707 (2008).
4. Голиков А.Г., Кривенько А.П., Бугаев А.А., Солодовников С.Ф., *Журнал структурной химии*, 47(1), 104 (2006).

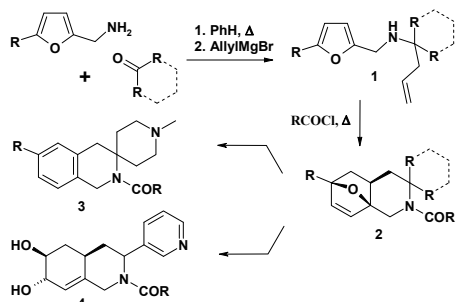
Конденсированные эпоксиизоиндолы и -изохинолины. Присоединение ангидридов α,β -непредельных кислот к фурфуриламинам

Зубков Ф.И., Никитина Е.В.

Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, д.6,
Москва, 117198, Россия, e-mail: fzubkov@sci.pfu.edu.ru

В докладе обобщаются исследования кафедры органической химии РУДН, проводившиеся в течение последних пяти лет. Основным направлением работ является изыскание новых путей синтеза замещённых, конденсированных и спироаннелированных изохинолинов и изоиндолов на основе внутримолекулярного [4+2] циклоприсоединения в алкенилзамещённых фурфуриламилах [1].

Первый подход состоит в термической внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера гомоаллилфурфуриламинов **1**.

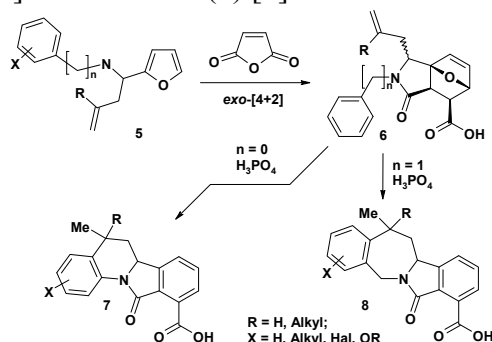


Исходные бутениламины **1** (**5**) с высоким выходом образуются в результате one-pot реакции из коммерчески доступных фурфуриламинов и карбонильных соединений. При ацилировании аминов **1** происходит спонтанное [4+2] циклоприсоединение, приводящее к гидрированным 6,8а-эпоксиизохинолинам **2** [2,3]. На базе последних синтезирован ряд замещённых изохинолинов типа **3,4**, близких по структуре к алкалоидам.

Вторая группа превращений связана с циклоприсоединением ангидридов α,β -непредельных кислот к азагетероциклам или ациклическим соединениям, в состав которых входит фурфуриламидный фрагмент.

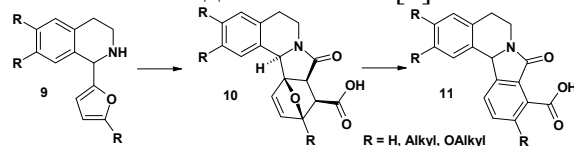
Взаимодействие *N*-арил- и *N*-бензилфурфуриламинов (**5**) с малеиновым ангидридом с высокой стереоселективностью даёт экзо-аддукты Дильса-Альдера (**6**), которые в кислой среде

превращаются в изоиндоло[2,1-*a*]хинолины (**7**) [4,5] или изоиндоло[2,1-*b*][2]бензазепины (**8**) [6].



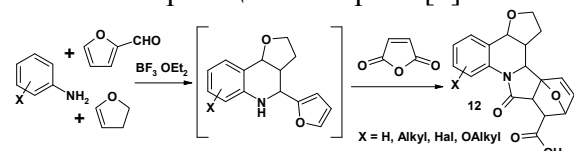
Вместо малеинового ангидрида на предыдущей схеме с успехом использованы хлорангидриды непредельных кислот: акриловой, кротоновой, коричной и др.

Аналогичная методология использована для синтеза изоиндоло[1,2-*a*]изохинолинов (**11**) – структурных аналогов алкалоида *Nuevamine* [7].



Исходные 1-фурилизохинолины (**9**) получены по реакции Бишлера-Напиральского из соответствующих фуроиамидов фенэтиламина.

Последняя часть доклада посвящена разработке четырёхкомпонентного метода синтеза гидрированных замещённых и фуру[3,2-*c*]конденсированных изоиндоло[2,1-*a*]хинолинов (**12**), основанного на реакции Поварова [8].



Выходы конденсированных изоиндолохинолинов (**12**) в многокомпонентной реакции [9] оказываются ниже, чем при проведении реакции “обычным” спосо-

бом [10, 11].

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 07-03-00083

Литература

1. Ф. И. Зубков, Е. В. Никитина, А. В. Варламов. *Успехи химии* **2005**, *74*, 707–738.
2. Ф. И. Зубков, Е. В. Никитина, К. Ф. Турчин, А. А. Сафронова, Р. С. Борисов, А. В. Варламов. *Изв. Акад. Наук, Сер. хим.* **2004**, 824–836.
3. F. I. Zubkov, E. V. Nikitina, K. F. Turchin, G. G. Aleksandrov, A. A. Safronova, R. S. Borisov, A. V. Varlamov. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 432–438.
4. F. I. Zubkov, E. V. Boltukhina, K. F. Turchin, R. S. Borisov, A. V. Varlamov. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4099–4113.
5. E. V. Boltukhina, F. I. Zubkov, E. V. Nikitina, A. V. Varlamov. *Synthesis* **2005**, 1859–1876.
6. F. I. Zubkov, E. V. Boltukhina, K. F. Turchin, A. V. Varlamov. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8455–8463.
7. Fedor I. Zubkov, Julya D. Ershova et al. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, in press.
8. V. A. Glushkov, A. G. Tolstikov. *Russ. Chem.Rev.* **2008**, *77*, 137–159.
9. V. V. Kouznetsov, F. I. Zubkov, U. M. Cruz, L. G. Voskressensky, L. Y. Vargas Mendez, L. Astudillo, E. E. Stashenko. *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 37–39.
10. Ф. И. Зубков, В. П. Зайцев, А. С. Перегудов, Н. М. Михайлова, А. В. Варламов. *Изв. Акад. Наук, Сер. хим.* **2007**, 1023–1038.
11. V. V. Kouznetsov, U. M. Cruz, F. I. Zubkov, E. V. Nikitina. *Synthesis* **2007**, 375–384.

Трёх- и тетракомпонентные оксалильные конденсации в синтезе кислород- и азотсодержащих гетероциклов

**Козьминых В.О.^{1,2}, Кириллова Е.А.¹, Муковоз П.П.¹, Виноградов А.Н.¹, Мозгунова Е.М.¹,
Карманова О.Г.¹, Соловьёва Е.А.¹, Литвинова Е.С.¹, Козьминых Е.Н.^{2,3}, Ноздрин В.И.³**

¹ Оренбургский государственный университет, пр. Победы, д. 13, Оренбург, 460018,
Россия, e-mail: kvoncstu@yahoo.com

² Пермский государственный педагогический университет, ул. Сибирская, д. 24, Пермь, 614990,
Россия, e-mail: kozminykh@pspu.ru

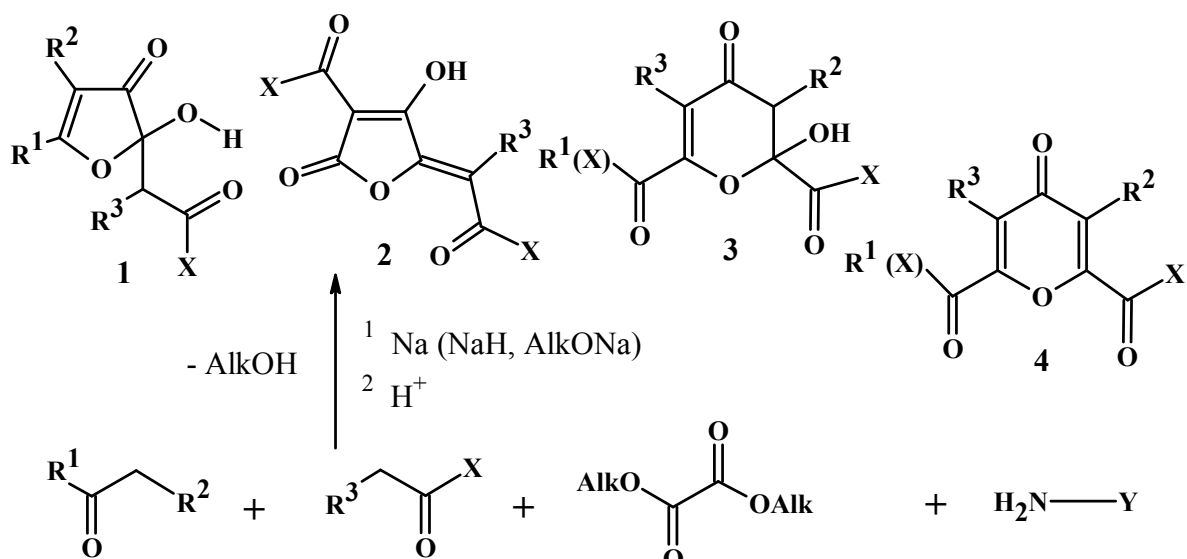
³ Московский государственный университет технологий и управления, Пермский филиал,
ул. 2-я Казанцевская, д.7, Пермь, 614065, Россия

Известно, что реакции оксоенолов и енаминокарбонильных соединений с оксалилхлоридом успешно используются для препаративного получения различных гетероциклических систем [1 – 4]. Одним из ограничений для осуществления гетероциклизаций на основе оксалилхлорида является невозможность проведения многокомпонентных синтезов с дополнительным участием *ВН*-нуклеофилов, что заметно сужает область практического применения таких реакций.

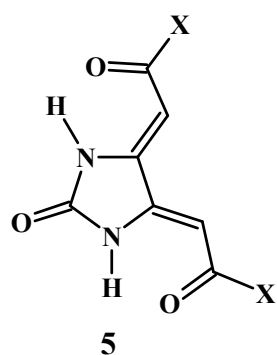
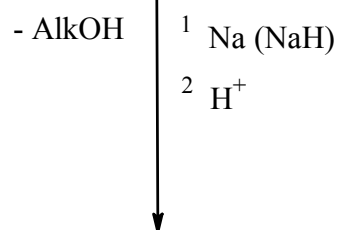
Нами найден простой альтернативный подход к синтезу разнообразных окса- и аза-гетероциклов с использованием доступного и более удобного реагента для проведения оксалильных конденсаций – диалкилоксалатов. Вполне допустимым оказалось вовлечение метиленкарбонильных соединений в мультикомпонентные реакции и tandemные процессы с диалкилоксалатами и основаниями в условиях катализируемой конденсации Клайзена, а также с аминокпроизводными (ариламинами, амидами, бифункциональными аминами).

В результате удаётся выделить различные карбонильные системы, в том числе гетероциклические, синтез которых невозможен или затруднителен при использовании оксалилхлорида. Так, разработаны методы получения различных перспективных для дальнейших исследований оксопроизводных фурана **1**, **2** и 4-пиранонов **3**, **4** трёхкомпонентной конденсацией метиленкарбонильных систем с диалкилоксалатами (см., например, работы [5 – 7]). Найдены оптимальные условия стабилизации, установлено реальное и обсуждается возможное разнообразие представителей кольчатых *O,O*-ацеталей **1** и **3**. В результате тетракомпонентных постадийных и tandemных оксалильных конденсаций с аминами и амидами выделены, охарактеризованы и структурно обоснованы ил(иден)производные имидазолов **5**, 1,4-бензоксазинов и хиноксалинов **6**, **7** и **8**, а также 1,4,5,6-тетрагидро-2*H*-индол-2-онов **9** и хинолинов **10**, **11** [8 – 10].

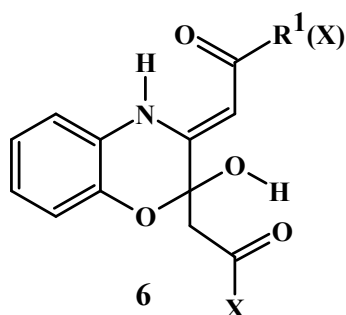
*Работа выполнена в рамках проекта № 1.3.09
Федерального агентства по образованию РФ
на 2009-2010 гг.*



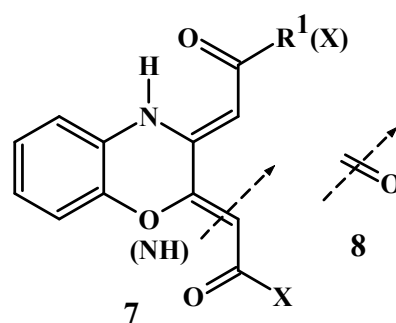
$R^1 = Me, CH_2Alk, CH_2COMe, Ar, Het; R^2 = H, Alk, COPh, R^3 = H, Alk; X = Me, Ar, OAlk; Y = Ar, -C_6H_4OH(NH_2)-2, -CONH_2; R^1(X)+R^2(R^3) = (CH_2)_4$



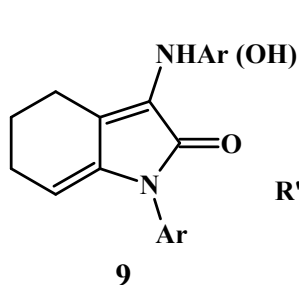
$Y = -CONH_2$



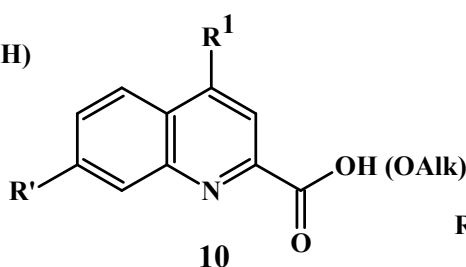
$Y = -C_6H_4OH-2$



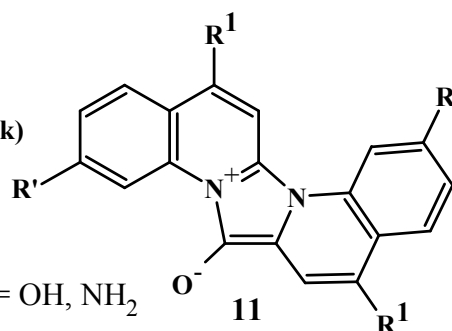
$Y = -C_6H_4OH(NH_2)-2, -C_6H_4NH_2-2$



$R^1(X)+R^2(R^3) = (CH_2)_4; Y = Ar$



$R' = Me, Ar; R^1 = OH, NH_2$



Литература

1. Kollenz G., Kappe C.O., Nabey H.A. Reactions with cyclic oxalyl compounds. 33. On the reaction of 2,2,6,6-tetramethyl-3,5-heptanedione ("dipivaloylmethane") with oxalyl chloride // *Heterocycles*. 1991. Vol. 32. № 4. P. 669-673.
2. Андрейчиков Ю.С., Гейн В.Л., Залесов В.В., Козлов А.П., Колленц Г., Масливец А.Н., Пименова Е.В., Шуров С.Н. Химия пятичленных 2,3-диоксгетероциклов. Под ред. проф. Ю.С. Андрейчикова. Пермь: изд-во Пермского гос. ун-та, 1994. 211 с.
3. Козьминых Е.Н., Трапезникова Н.Н., Чупилова Е.А., Игидов Н.М., Козьминых В.О. Химия 2-метилен-2,3-дигидро-3-фуранонов. XVIII. Взаимодействие оксалилхлорида с ацетофеноном и дибензоилметаном // *Журн. орган. химии*. 2001. Т. 37. Вып. 1. С. 126-128.
4. Машевская И.В., Масливец А.Н. Синтез и химические превращения 2,3-дигидропиррол-2,3-дионов, аннелированных по стороне [a] азагетероциклами (обзор) // *Химия гетероцикл. соедин.* 2006. Вып. 1 (463). С. 3-25.
5. Козьминых Е.Н., Гончаров В.И., Оборин Д.Б., Козьминых В.О. Простой метод синтеза эфиров 2-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидрофуран-2-илуксусной кислоты // *Химия гетероцикл. соедин.* 2007. Вып. 5 (479). С. 782-784.
6. Козьминых В.О., Аксёнов А.В., Гончаров В.И., Козьминых Е.Н., Муковоз П.П., Кириллова Е.А., Щербаков Ю.В., Литвинова Е.С. Топология, некоторые принципы организации и молекулярное конструирование функционализированных гетеро-1,3-диеновых систем // *X Молодёжная конф. по органич. химии. Тез. докл. Уфа, ИОХ УНЦ РАН, 26-30 ноября 2007 г. Уфа: изд-во "Реактив", 2007. С. 23-24.*
7. Кириллова Е.А., Козьминых В.О. Тандемная трёхкомпонентная реакция ацетофенона, ацетона и диэтилоксалата в синтезе 1,3,4,6-тетраоксопроизводных гексана – перспективных полифункциональных наноматериалов // *Полифункциональные наноматериалы и нанотехнологии. Материалы Всероссийской с международным участием конф., посвящённой 130-летию Томского гос. университета. Томск, 19-22 сентября 2008 г. Томск: изд-во Томского гос. ун-та, 2008. Т. 1. С. 244-247.*
8. Козьминых В.О., Гончаров В.И., Аксёнов А.В., Козьминых Е.Н., Фирганг С.И. Простой метод получения 3-(2,3-дигидрокси-4-метил-5-оксо-1,3-циклопентадиенил)-2(1*H*)-хиноксалинона // *Химия гетероцикл. соедин.* 2006. Вып. 2 (464). С. 312-313.
9. Козьминых В.О., Гончаров В.И., Козьминых Е.Н. Простой метод получения 3-[оксо(цикло)алкил(иден)]производных хиноксалин-2(1*H*)-она // *Журн. орган. химии*. 2006. Т. 42. Вып. 11. С. 1727-1730.
10. Козьминых В.О., Кириллова Е.А., Гончаров В.И., Голоцван А.В. Трёхкомпонентная тандемная гетероциклизация ацетофенона с диэтилоксалатом и *m*-аминофенолом – новый метод получения 7-гидрокси-4-фенилхинолин-2-карбоновой кислоты // *Вестник Оренбургского гос. ун-та. Оренбург, 2008. Вып. 85. С. 101-107.*

Микроволновая активация в химии тетразолов

Колдобский Г.И., Зевацкий Ю.Э.

Санкт-Петербургский государственный технологический институт, пр. Московский, д.26
Санкт-Петербург, 190013, Россия e-mail: koldobsk@tu.spb.ru

Значительный интерес к химии тетразолов в последнее десятилетие связан с широким применением этих соединений в синтезе лекарственных препаратов, включающих в качестве структурного фрагмента тетразольный цикл. Результатом этих исследований явилось создание и применение в лечебной практике новых высокоэффективных антигипертензивных препаратов – лозартана (Losartan) и его аналогов, а также соединений, обладающих противовоспалительным, обезболивающим, противогрибковым, противотуберкулезным действием, способностью тормозить развитие вируса папилломы и ряда других [1].

Совершенно очевидно, что применение тетразолов в фармацевтической химии стало возможным благодаря разработке новых и существенному усовершенствованию известных методов получения функционально замещенных тетразолов.

Из новых методов построения тетразол-содержащих субстратов различного строения, используемых в последние несколько лет, а также при изучении химических свойств этих соединений, в первую очередь необходимо обратить внимание на метод микроволновой активации (МВА) органических реакций.

В то же время, несмотря на значительные практические достижения в области микроволновой активации органических реакций, теоретические представления о природе наблюдаемых эффектов по-прежнему изучены недостаточно.

Первое упоминание о реакциях 5-замещенных тетразолов в условиях микроволновой активации относится к 1997 г. [2]. С этого времени накоплен достаточно большой экспериментальный материал по получению функционально замещенных тетразолов и изучению химических свойств этих соединений в условиях микроволновой активации.

Получение тетразолов

Из многочисленных моно- и дизамещенных тетразолов в условиях микроволновой активации описано получение только 5-замещенных производных. Показано, что при взаимодействии арил(гетарил)нитрилов с азидом натрия в воде в присутствии $ZnCl_2$

или $ZnBr_2$ в условиях микроволновой активации соответствующие 5-замещенные тетразолы образуются с хорошим выходом [3].

Химические свойства тетразолов

Очень интересные результаты по применению МВА в химии тетразолов получены при изучении окисления 1-алкилсульфанил-5-арилтетразолов, а также некоторых других превращений 5-замещенных и 1,5-дизамещенных тетразолов.

Найдено, что при взаимодействии 5-замещенных тетразолов с ангидридами карбоновых кислот, фенилизоцианатом и фенилизотиоцианатом с высоким выходом образуются 2,5-дизамещенные 1,3,4-оксадиазолы, 2-фениламино-1,3,4-оксадиазолы и 2-фениламино-1,3,4-тиадиазолы соответственно [4].

Наконец, необходимо отметить интересный пример интермолекулярного N-алкилирования, которое наблюдается при взаимодействии 2-винилникотинитрилов с $TMSN_3$ в условиях микроволновой активации [5].

Таким образом, на основании имеющихся экспериментальных данных, а также детального анализа обширного материала по микроволновой активации органических реакций [6] можно сделать вывод о том, что в ближайшем будущем дальнейшее развитие химии тетразолов в значительной степени будет связано с методом микроволновой активации.

Литература

1. Ostrovskii, V.A., Koldobskii, G.I., and Trifonov, R.E., Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Katritzky, A.R., Ramsden, C.A., Scriven, E.F.V., Taylor, R.J.K., and Zhdankin, V.V., Eds., Amsterdam: Elsevier, **2008**, vol. 6, p. 257.
2. Alterman, M., Hallberg, A. J.Org.Chem. **2000**, 65, 7984.
3. Мызников Л.В., Рох Я., Артамонова Т.В., Грабалек А., Колдобский Г.И. ЖОрХ, **2007**, 43, 765.
4. Ефимова Ю.А., Артамонова Т.В., Колдобский Г.И. ЖОрХ, **2008**, 44, 1345.
5. Lukyanov, S.M., Bliznets, I.V., Shorshnev, S.V., Aleksandrov, G.G., Stepanov, A.E., Vasil'ev, A.A. Tetrahedron, **2006**, 62, 1849.
6. Xu, Y., Guo, Q.-X. Heterocycles, **2004**, 63, 903.

Фенилзамещенные порфирины. Реакции электрофильного замещения

Колодина Е.А., Семейкин А.С., Сырбу С.А.

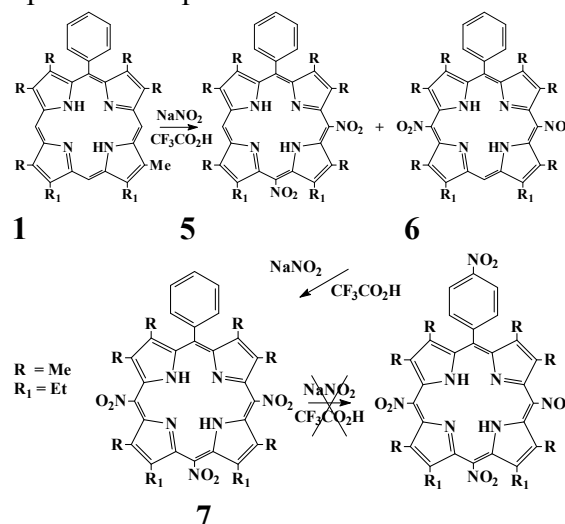
Ивановский государственный химико-технологический университет, пр. Ф. Энгельса, д.7.
Иваново, 153000, Россия e-mail: syrbu@isyuct.ru

Порфирины широко распространены в природе и имеют большое биологическое и практическое значение. Особый интерес представляют наиболее доступные синтетические *мезо*-фенилзамещенные порфирины, большинство из которых, достаточно легко получают в реакции конденсации пиррола или его линейных производных с ароматическими альдегидами. Однако, для некоторых замещенных *мезо*-фенилпорфиринов выход в этих реакциях очень низкий или они вообще не образуются. Поэтому, большой интерес представляет изучение и разработка методов введения заместителей в готовые *мезо*-фенил-порфирины.

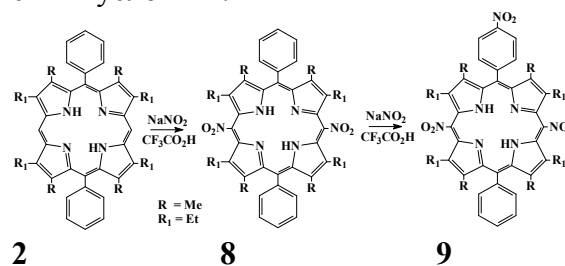
Данная работа посвящена изучению сравнительной активности различных положений *мезо*-фенилпорфириновой молекулы (фенильные кольца, β -положения и *мезо*-положения) в реакциях электрофильного замещения. Для этого выбрана реакция нитрования, которая является классической реакцией электрофильного замещения в большинстве ароматических соединений. В качестве объектов исследования были выбраны 5-фенил- β -октаалкилпорфин (1), 5,15-дифенил- β -октаалкилпорфин (2), *мезо*-тетраэтилпорфин (3), и *мезо*-тетрафенилпорфин (4).

Нами установлено, что наиболее эффективными нитрующими агентами для электрофильного нитрования *мезо*-фенилпорфиринов является нитрит натрия в трифторуксусной кислоте. Нитрование (1) приводит к *мезо*-динитропроизводным (5) и (6) (смесь изомеров). Попытки получить мононитропорфирин не привели к положительным результатам даже при недостатке нитрующего агента и при использовании более мягких нитрующих агентов. Дальнейшее нитрование (5) и (6) приводит к

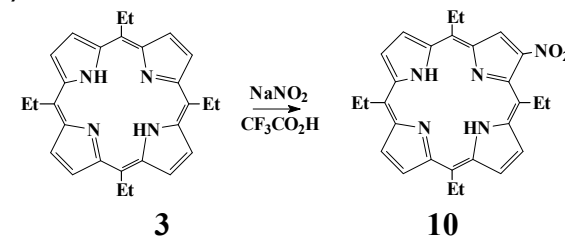
мезо-тринитропорфирину (7), который далее (в фенильный фрагмент) не нитруется даже при значительном увеличении времени нитрования.



Аналогичным образом, нитрование (2) сразу приводит к *мезо*-динитропорфирину (8). Его дальнейшее нитрование идет в одно из фенильных колец. Нитрование второго фенильного кольца не происходит даже в более жестких условиях.

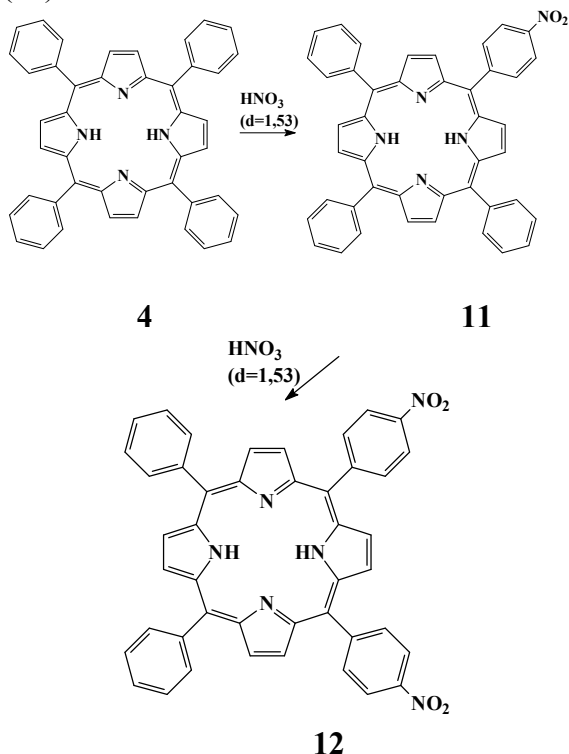


Нитрование порфирина (3) не имеющего фенильных колец и свободных *мезо*-положений идет с трудом в свободное β -положение.



Нитрование (4) приводит к 5-(4'-нитро-фенил)-10,15,20-трифенилпорфирину (11). Увеличение

концентрации нитрующего реагента и времени реакции приводит к 5,10-бис-(4'-нитрофенил)-15,20-дифенилпорфину (12).



Исходя из вышесказанного, мы пришли к выводу, что существующее в литературе утверждение о влиянии протонирования по внутрициклическим атомам азота на

реакционную способность различных положений порфиринового цикла в реакции электрофильного замещения [1] является не совсем правомочным. В любом случае, наиболее легко подвергаются электрофильной атаке мезо-положения, далее идет замещение в фенильных кольцах. Реакция в β -положения идет с большим трудом только при отсутствии свободных мезо-положений и фенильных колец.

Все полученные соединения охарактеризованы спектральными методами (ЭСП, ИК-, ^1H ЯМР, масс-), чистота и индивидуальность доказаны данными ТСХ и элементного анализа.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 07-03-00818а) и гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ (грант НШ-2642.2008.3).

Литература

1. Jaquinod L. In books The Porphyrin Handbook. New York: Acad. Press. 2000. V.1. Pt.5. P.2002-238.

Нуклеофильное присоединение трифенилфосфина к перхлоратам катионов ксантилия и флавилия

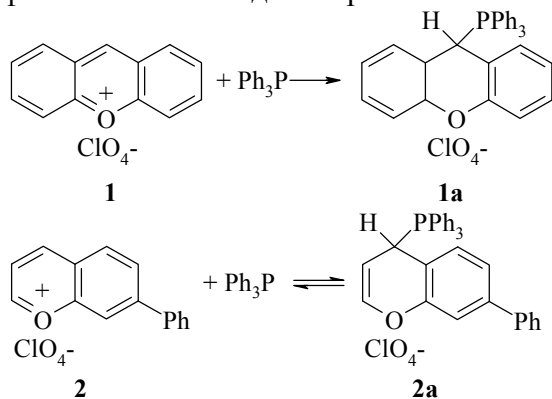
Костогрыз М.А.^а, Профатилова И.А.^а, Лукова Г.В.^б, Ткачев В.В.^б, Бумбер А.А.^а

^а Южный Научный Центр Российской Академии Наук, 344006, Ростов-на-Дону, ул. Чехова 41

^б Институт проблем химической физики РАН, 142432 п. Черноголовка, пр. Институтский 14

e-mail: boom@ipoc.rsu.ru

Хорошо известно, что пространственно затрудненные гетероциклы находят широкое применение при изготовлении различных технических устройств. В силу этого изучение реакций нуклеофильного присоединения к гетероциклическим карбокатионам [1] продолжает оставаться актуальным и востребованным. В зависимости от структуры катионов и состава среды, степень обратимости подобных реакций может меняться. Так присоединение трифенилфосфина к катиону ксантилия **1** носит необратимый характер, в то время как для катионов флавилия **2** наблюдается равновесие.



Это подтверждается методами УФ-спектроскопии и вольтамперометрии. Интенсивность полос поглощения (λ_{\max} 380 нм) соединений **1** линейно убывает с ростом концентрации трифенилфосфина ($r=0.99$):

$$D=0.91-3.1 \cdot 10^{-4}[\text{PPh}_3]$$

В случае катиона флавилия наблюдается нелинейная зависимость, что указывает на обратимое равновесие, характеризующееся константой $1.4 \cdot 10^6$.

Полученные результаты подтверждены данными ЯМР ¹H-спектроскопии.

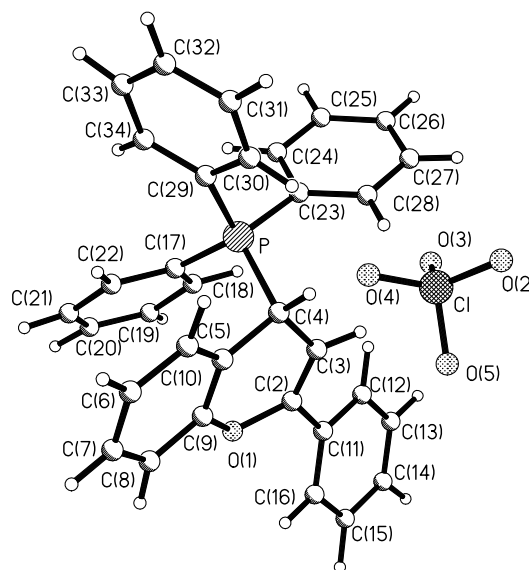


Рис. 1. Структура соединения **2a** согласно данным РСА

Работа выполнена при финансовой поддержке Проекта Минобрнауки РНП.2.1.1.2371.

Литература

[1] Y.K. Yang, J. Tae// Org. Lett., - 2006, Dec 7, - 8(25): 5721-3.

Синтез производных пиридотиенодiazепина

Косулина Д.Ю., Василин В.К., Строганова Т.А., Крапивин Г.Д.

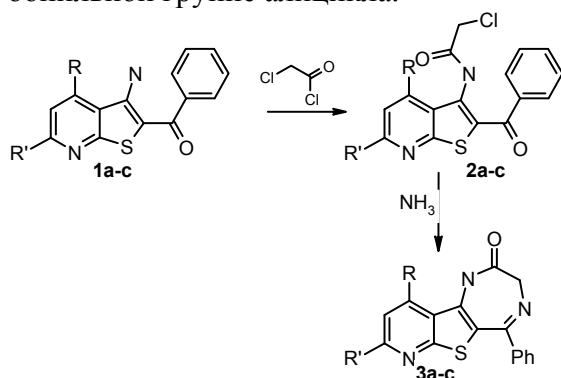
Кубанский государственный технологический университет
350072 г. Краснодар, ул. Московская, 2; E-mail: Dashakosylina@rambler.ru

Благодаря уникальным психотропным свойствам 1,4-бенздиазепинов исследования в области химии производных этого класса получили широкое развитие. Особенно интенсивно изучаются 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны, среди которых обнаружены препараты с высокими психофармакологическими показателями (транквилизирующее, седативное, миорелаксантное действие) [1].

Целью нашей работы стал синтез производных diaзепина, аннелированных с тиено[2,3-*b*]пиридиновым фрагментом. В качестве исходных соединений использованы аминокетоны **1a-c** и замещенные тиенопиридинкарбоксамиды **4a-e**.

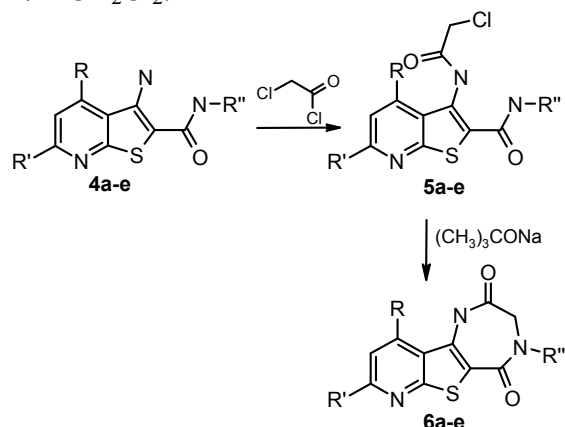
Ацилированием соединений **1a-c** хлорангидридом хлоруксусной кислоты в диоксане получают хлорацетамиды **2a-c**.

втором – к спироциклизации по карбонильной группе алицикла.



Замыкание diaзепинового кольца и образование пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*e*][1,4]diazепин-2-онов **3a-c** с выходами 60-80 % происходит при пропускании газообразного аммиака через раствор амидокетонов **2a-c** в ДМФА.

Для синтеза 1,4-diazепинов на основе аминокетидов тиено[2,3-*b*]пиридинового ряда получают соответствующие хлорацетамиды **5a-e** ацилированием аминокетидов **4a-e** хлорацетилхлоридом в CHCl_3 или CH_2Cl_2 .



Нами установлено, что наиболее гладко внутримолекулярная циклизация соединений **5a-e** протекает при кипячении последних в диоксане в присутствии *трет*-бутилата натрия. Выходы пиридо-тиено[1,4]diazепин-2,5-дионов **6a-e** в этом случае достигают 80-90 %.

Литература

1. Транквилизаторы (1,4-бенздиазепины и родственные структуры) / Богатский А.В., Андронатин С.А., Головенко Н.Я. - Киев: Наук. Думка, 1980 – 280 с.

Рециклизация 4-гидроксиметилизоиндолинов под действием алкинов – новый подход к синтезу замещенных изобензофуранов

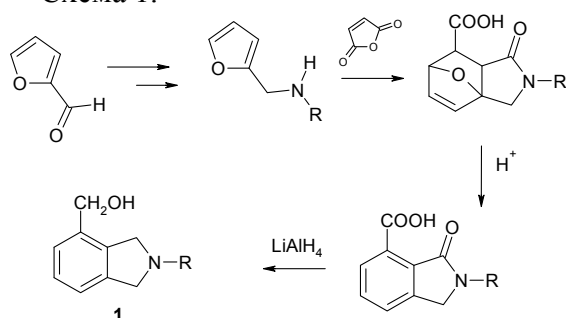
Куликова Л.Н., Клейменов А. В., Воскресенский Л.Г.

Российский университет дружбы народов, 6, ул. Миклухо-Маклая,
Москва, 117198, Россия e-mail: lvoskressensky@sci.pfu.edu.ru

Данная работа посвящена разработке нового подхода к синтезу гетероцической системы изобензофурана (фталана), основанной на рециклизации изоиндолинов **1** под действием активированных алкинов.

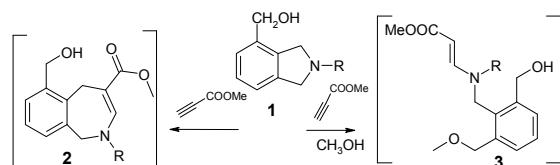
Исходные изоиндолины были синтезированы по описанной ранее [1] методике. (Схема 1)

Схема 1.

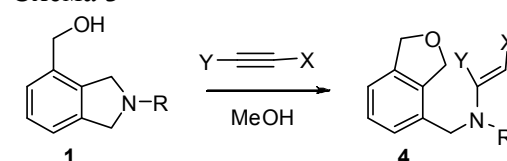


По аналогии с ранее опубликованными [2] данными по реакционной способности тетрагидроизохинолинов можно было предположить, что при реакции с электронодефицитными алкинами (ацетилендикарбоновым эфиром, метилпропиолатом и ацетилацетиленом) пирролиновое кольцо в **1** будет либо расширяться, давая бензазепины **2**, либо претерпевать расщепление с участием молекулы метанола, превращаясь в замещенные бензиламины **3**. (Схема 2)

Схема 2



Однако оказалось, что при взаимодействии изоиндолинов **1** с активированными алкинами при комнатной температуре происходит неописанная ранее рециклизация дигидропиррольного фрагмента с образованием изобензофуранов **4**, при этом ни один из ожидаемых нами продуктов (**2** и **3**) выделен не был. (Схема 3)



R = Pr-i, Bu-i, (CH₂)₃OCH₃, CH₂Ph,

X = CO₂CH₃, COCH₃,

Y = H, CO₂CH₃

Будут рассмотрены особенности протекания этой реакции, а также ее возможный синтетический потенциал.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 08-03-90451 Укр-а)

Литература

1. F. I. Zubkov, E. V. Boltukhina, K. E. Turchin, R. S. Borisov, A. V. Varlamov, *Tetrahedron*, **61**, 4009(2005)
2. L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, A. V. Listratova, L. N. Kulikova, A. A. Titov, A. V. Varlamov, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4585(2006)

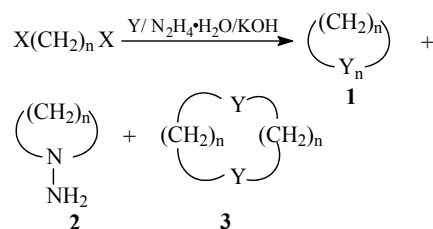
Халькогенсодержащие насыщенные гетероциклы: проблемы синтеза, устойчивости и реакционной способности

Леванова Е.П., Грабельных В.А., Руссавская Н.В., Корчевин Н.А.

Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского СО РАН,
ул. Фаворского, д. 1, Иркутск, 664033, Россия e-mail: venk@irioch.irk.ru

Насыщенные гетероциклические соединения общей формулы **1** в большинстве случаев представляют собой высоконапряженные системы [1], которые обладают высоким синтетическим потенциалом [2] и представляют интерес в качестве биологически активных препаратов [3].

Систематические исследования синтеза соединений **1** из элементарных халькогенов и дигалогеналканов в основновосстановительных системах на базе гидразина (успешно используемых для получения ациклических халькогенорганических соединений [4]) позволяют оценить влияние природы атома халькогена, величины халькогенового фрагмента и длины углеводородной цепочки, а также условий синтеза на формирование гетероциклических структур типа **1**. В случае возможности образования наиболее напряженных циклов протекают альтернативные процессы получения продуктов алкилирования гидразина **2** или более крупных гетероциклов **3**.



Y = Se, Te

Даются спектральные и другие физико-химические характеристики соединений **1 - 3**.

Литература

1. Общая органическая химия / Под ред. Бартона Д., Оллиса У.Д. Т. 8. М.: Химия, 1985, 800 с.
2. Yu L., Chang-Cheng Y., Yong Ch., Takehiko W., Yoshihisa I., *J. Org. Chem.*, 7781 (1999).
3. Барбье М. Введение в химическую экологию. М.: Мир, 1978, 229 с.
4. Дерягина Э.Н., Руссавская Н.В., Паперная Л.К., Леванова Е.П., Сухомазова Э.Н., Корчевин Н.А., *Изв. АН. Сер. хим.* 11, 2395 (2005).

Нуклеофильное присоединение аминокислот и нуклеиновых оснований к α,β -ацетиленовым γ -гидроксинитрилам: синтез функционализированных иминодигидрофуранов

Малькина А.Г.,^a Шемякина О.А.,^a Носырева В.В.,^a Борисова А.П.,^a Кажева О.Н.,^b Дьяченко О.А.,^b Трофимов Б.А.^a

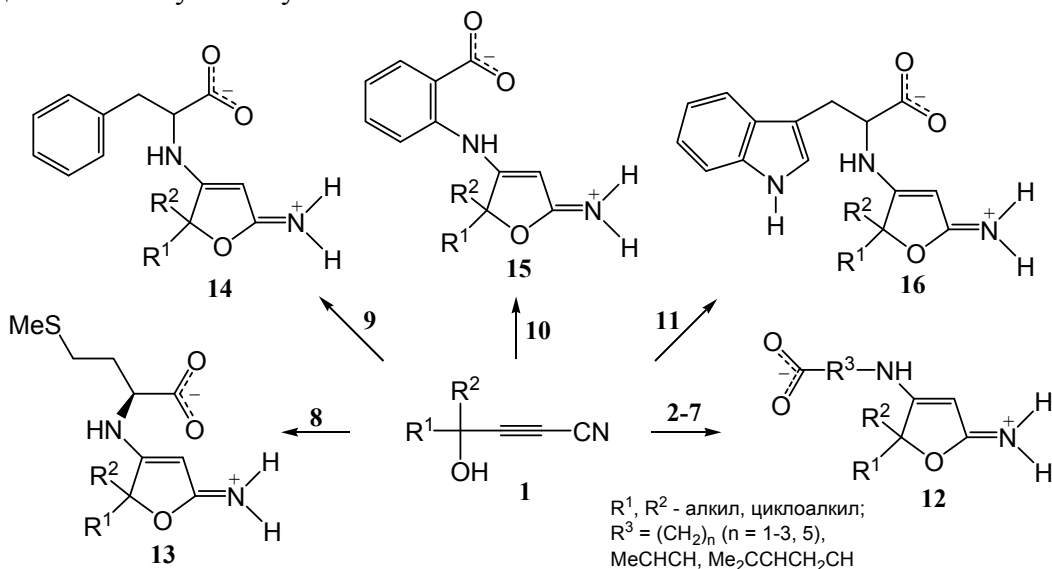
^aИркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,
664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1, Россия, e-mail: nastya@irioch.irk.ru

^bИнститут проблем химической физики РАН
142432, Черноголовка, просп. ак. Н.Н.Семенова, 1, Россия

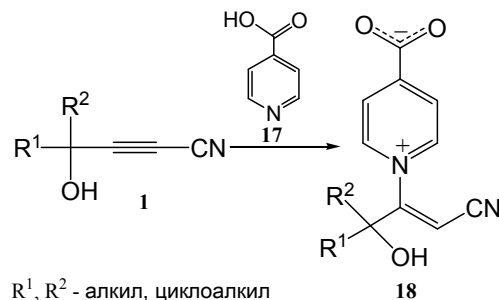
Методы синтеза соединений с дигидрофурановым фрагментом на основе α,β -ацетиленовых γ -гидроксинитрилов **1** и нуклеофилов интенсивно развиваются [1, 2]. В настоящем докладе приведены данные о регио- и стереоспецифическом присоединении биологически важных алифатических (глицин **2**, β -аланин **3**, γ -аминомасляная **4** и ε -аминокапроновая **5** кислоты, d,l-валин **6**, d,l-лейцин **7**), в том числе оптически активных (метионин **8**), ароматических (фенилаланин **9**, антралиновая кислота **10**) и гетероароматических (триптофан **11**) аминокислот к ацетиленовым гидроксинитрилам **1**, приводящее с практически количественным выходом к новому классу аминокислот

12-16, не встречающихся в природе и содержащих в молекуле высокофармакофорную иминодигидрофурановую систему.

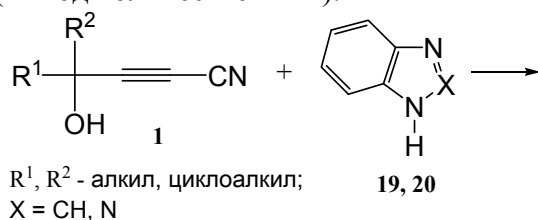
Таким образом, на основе алифатических, ароматических и гетероароматических аминокислот и ацетиленовых гидроксинитрилов разработана общая методология синтеза новых семейств полусинтетических аминокислот, в том числе оптически активных, содержащих структуры иминодигидрофуранов, способных к дальнейшей модификации - потенциальных лекарственных средств новых поколений и строительных блоков для их дизайна.



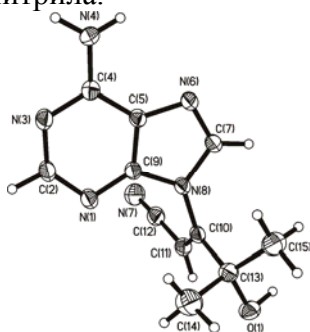
В случае изоникотиновой кислоты **17** реакция с ацетиленовыми гидроксинитрилами **1** протекает также регио- и стереоспецифично и останавливается на стадии образования цвиттер-ионов **18** — промежуточных продуктов для получения иминодигидрофуранов.



Модификация индивидуальных нуклеиновых оснований - важное направление для дизайна новых лекарственных средств. Нами получены первые экспериментальные данные о реакции аденина **19** и азааденина **20** с ацетиленовыми гидроксинитрилами **1**. Реакция протекает хемо-, регио- и стереоспецифично при комнатной температуре и приводит к образованию пуренилалкенонитрилов **21** (выход количественный).



Структура аддуктов **21** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа монокристалла Z-3-(6-амино-9H-пуринил)-4-гидрокси-4-метил-2-пентенонитрила.



Таким образом, разработанный подход может быть использован для направленного синтеза пуриновых оснований с высоко реакционноспособной двойной связью и различными функциональными группами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам при Президенте РФ (программа государственной поддержки ведущих научных школ, Грант НШ-263.2008.3), РФФИ (Грант 08-03-00156), по Интеграционным проектам Президиума РАН (Программа 15), Отделения химии и наук о материалах РАН (Программа 5.1) и Междисциплинарному интеграционному проекту СО РАН № 93.

Литература

1. Трофимов Б.А., Малькина А.Г., Шемякина О.А., Кудякова Р.Н., Соколянская Л.В., Синеговская Л.М., Албанов А.И., Смирнов В.И., Кажева О.Н., Чехлов А.Н., Дьяченко О.А., *ЖОрХ*, 41(4), 903 (2005).
2. Mal'kina A.G., Shemyakina O.A., Nosyreva V.V., Albanov A.I., Klyba L.V., Zhanchipova E.R., Trofimov B.A., *Synthesis*, 4, 637 (2006).

Новые гетероциклические соединения на основе триптаминов

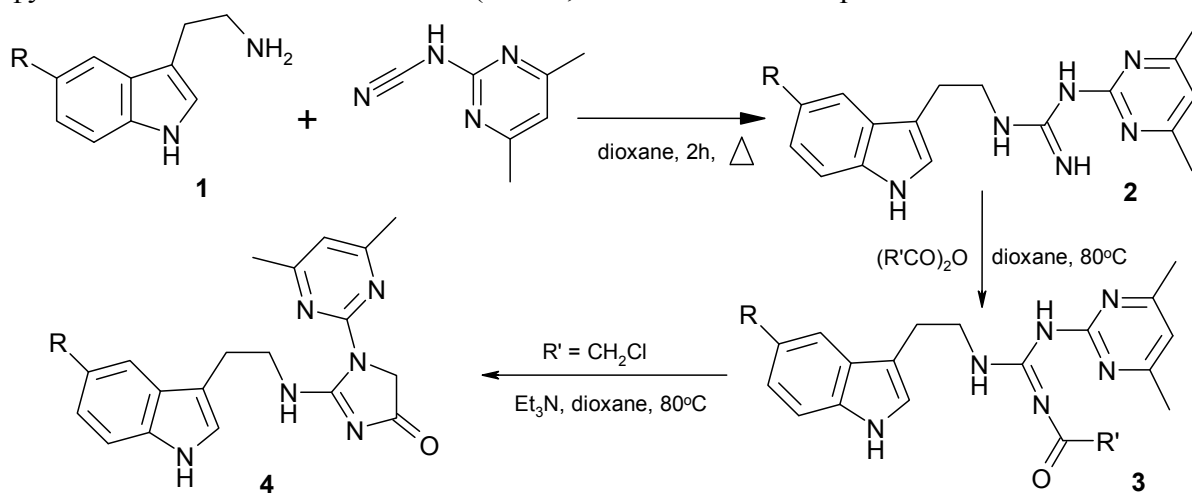
Медведева С.М., Столповская Н.В., Шестаков А.С., Полухин Е.В., Зорина А.В., Шихалиев Х.С.

Воронежский государственный университет,
Россия, 394006, Воронеж, Университетская пл. 1; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Повышенный интерес к аминоалкил-производным гетероциклов объясняется их широким распространением, как в природе, так и среди синтетических продуктов. Особое место в этом ряду занимают аминоалкилиндолы, в частности триптамины, проявляющие широкий спектр биологической активности. Высокая реакционная способность и полифункциональность соединений **1** ($R = H$,

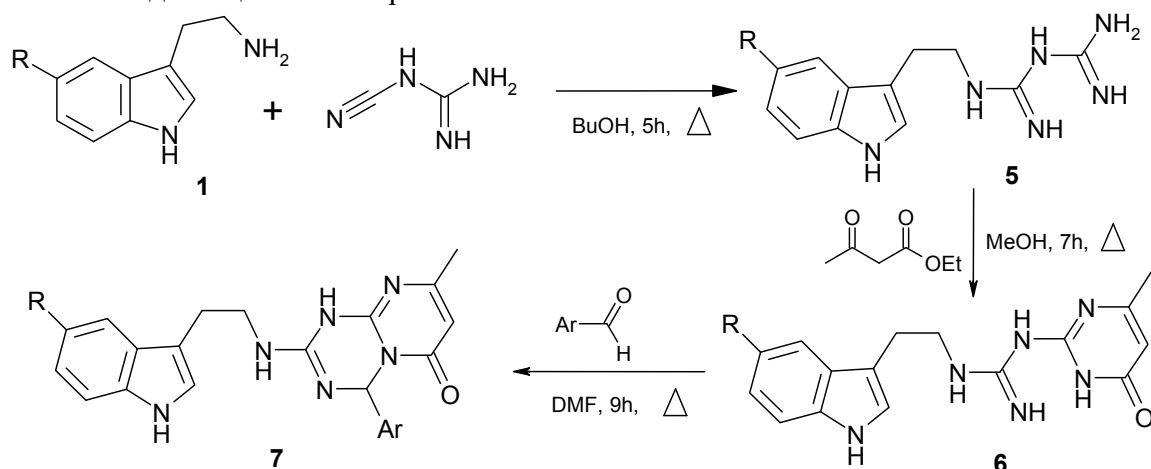
Me, MeO, Cl, F) позволила успешно использовать их в синтезе ряда новых гетероциклических соединений.

Проведена функционализация триптаминов **1** взаимодействием с 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамидом с образованием пиримидинилиндолилэтилгуанидинов **2**, для которых получены ацильные и карбамидные производные **3**, а также дигидроимидазолон **4**.



Установлено, что синтезированный нами бигуанид **5** легко реагирует с ацетоуксусным эфиром с образованием индолилэтилдигидропиримидинилгуанидинов **6**. Конденсация его с ароматиче-

скими альдегидами проходит исключительно по гуанидиновому фрагменту и приводит к дигидропиримидотриазинам **7**.



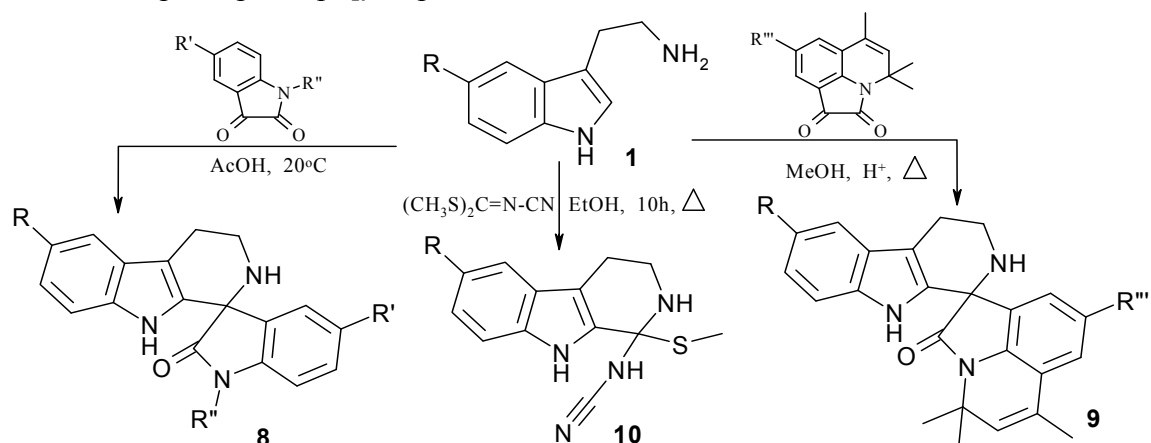
Были оптимизированы условия реакции Пикте-Шпенглера триптаминов **1** с изатинами ($R' = H, Br$; $R'' = H, Alk$), при этом получен широкий ряд потенциа-

но биологически активных тетрагидропиро[β -карболин-1,3'-индолов] **8**. Кроме того, эта реакция нами распространена на замещенные пиррологидрохинолин-

дионы ($R'''=H, Alk, AlkO$), в структуре которых можно выделить изатинный фрагмент. Циклоконденсация с триптамими **1** пиррологидрохинолиндионов протекает по реакционноспособной β -карбонильной (по отношению к атому азота) группе в мягких условиях и приводит к тетрагидроспиро[β -карболин-

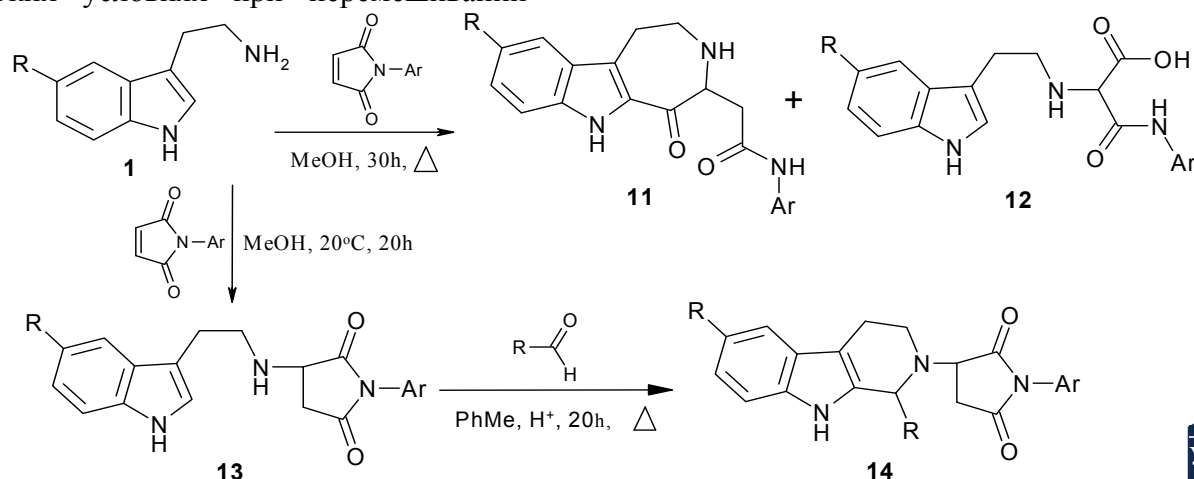
1,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинам] **9**.

Обнаружено, что единственными продуктами взаимодействия триптамиминов **1** с диметилцианодитиоимидокарбонатом при кипячении в этаноле являются [1-(метилтио)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*- β -карболин-1-ил]цианамиды **10**.



Нами установлено, что взаимодействие триптамиминов **1** с арилмалеимидами в зависимости от условий протекает по-разному. При многочасовом кипячении в метаноле происходит раскрытие малеимидного цикла, что приводит к образованию смеси циклических продуктов **11** с линейными продуктами **12**. В более мягких условиях при перемешивании

реагентов при комнатной температуре были получены продукты присоединения **13**. Последние были введены в реакцию Пикте-Шпенглера с формальдегидом и ароматическими альдегидами, что позволили, синтезировать тетрагидро- β -карболины **14**.

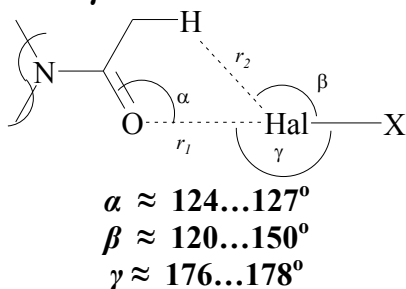


Нековалентные взаимодействия «кислород – гетероатом»

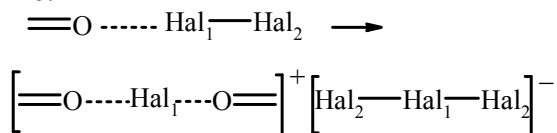
Михайлов В.А.

Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАН Украины, ул.
Р.Люксембург, 70,
Донецк, 83114, Украина e-mail: mikhailov@infou.donetsk.ua

На примере молекулярных комплексов третичных амидов (а также пиридин-N-оксидов) с галогенами и галогенуглеродными соединениями показано, что нековалентные взаимодействия «кислород – галоген» характеризуются сравнительно узким диапазоном изменения межатомных расстояний r и углов между связями $\alpha - \gamma$.

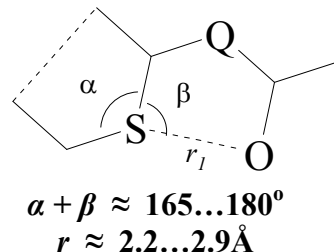


В растворах в полярных растворителях молекулярные комплексы галогенов способны частично превращаться в ионные:

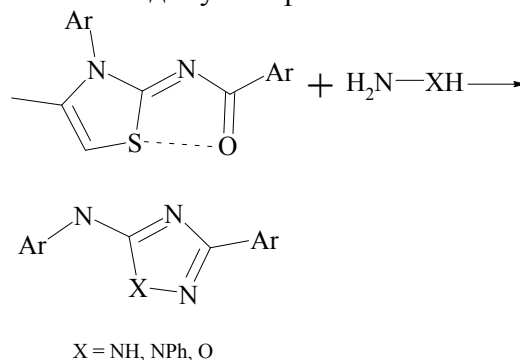


Взаимодействие кислорода с халькогенами чаще реализуется на внутримолекулярном уровне. На рисунке представлен пример взаимодействия двухкоординационной серы в составе пяти(шести-)членного цикла с атомом

кислорода, удаленным на четыре связи:



Структурно нековалентное взаимодействие проявляется в укороченном контакте «кислород – гетероатом», в удлинении ковалентных связей «кислород-углерод» и галоген-галоген (или галоген-углерод); полосы валентных колебаний карбонила в ИК-спектрах смещаются в сторону меньших волновых чисел. Существеннейшим проявлением нековалентного взаимодействия кислорода с гетероатомом является увеличение электрофильности углерода карбонильной группы и возрастание активности по отношению к динуклеофилам:



Новые подходы к синтезу S,Se,O,N-содержащих бигетероциклов на основе тиофен- и пиразолкарбальдегидов

Паперная Л.К., Левковская Г.Г., Леванова Е.П., Рудякова Е.В.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, ул. Фаворского, д.1,
Иркутск, 664033, Россия, e-mail: papern@irioch.irk.ru

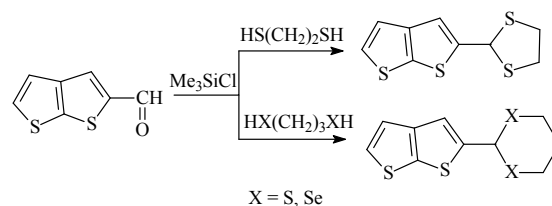
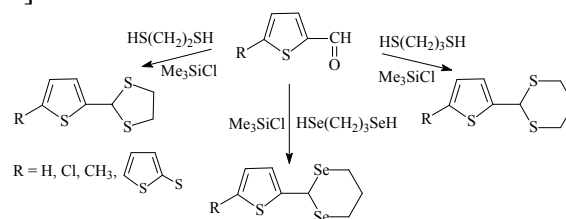
Актуальность исследования химии гетероциклических тиоацеталей обусловлена их практической значимостью. Защита карбонильных групп часто является необходимой в процессе синтеза и трансформации полифункциональных молекул и природных продуктов. Среди различных защитных групп дитиоацетали и оксатиоацетали являются предпочтительными благодаря свойственной им устойчивости, как в кислых, так и в основных средах [1].

Циклические дитиоацетали используются в качестве исходных веществ в создании жидкокристаллических материалов, обладают радиопротекторными и полупроводниковыми свойствами. Производные 1,3-дитиолана и 1,3-дитиана являются эффективными биостимуляторами, фунгицидами, ценными строительными блоками в синтезе природных веществ и в конструировании фрагментов биологически активных веществ, например, иммунодепрессанта (-) – FK-506. Тиолановые кольца входят в состав липоевой кислоты, по характеру фармакологического действия близкой к витаминам группы В.

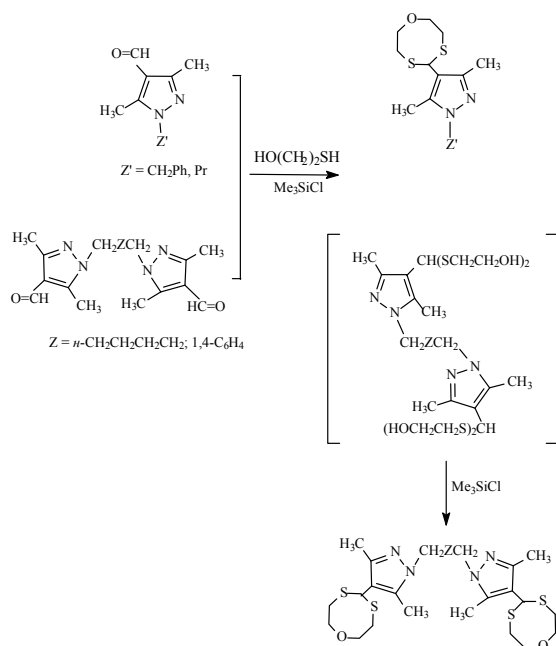
Для тиоацеталей тиофенового и пиразольного рядов следует ожидать проявления высокой фармакологической активности, поскольку многие современные лекарственные средства противовоспалительного, антидиабетического, анальгетического и др. действия включают пиразольное или тиофеновое кольцо в свою структуру.

Настоящая работа открывает новые подходы к синтезу бигетероциклов, содержащих тиолановое, дитиановое, диселенановое и оксатидиокановое кольца.

Конденсация тиофен-2-карбальдегида и его аналогов с 1,2-этандитиолом, 1,3-пропандитиолом и 1,3-пропандиселенолом в среде Me_3SiCl при температуре $(5 \div -5^\circ\text{C})$ приводит к новым гетероциклическим системам [2-4].



В отличие от реакций альдегидов тиофенового ряда с дихалькогенолами, протекающих при низких температурах, взаимодействие пиразолкарбальдегидов, в том числе линейносвязанных, с 2-меркаптоэтанолам осуществляется только при нагревании реагентов при $50-70^\circ\text{C}$. При этом процесс протекает с селективным образованием неизвестных ранее гетероциклических систем, включающих дитиокановое кольцо.



Отмеченный нами факт отличается литературных данных. Известно, что реакция 2-меркаптоэтанола или 3-меркаптопропан-1-ола с альдегидами алифатического и ароматического рядов в присутствии трифлата скандия, трифторида бора или *p*-толуолсульфокислоты приводит к 1,3-оксатиоланам и 1,3-оксатианам [5-7].

По-видимому, в данной реакции первой стадией является тиаоацетализация пиразолкарбальдегидов с последующей внутримолекулярной этерификацией под действием триметилхлорси-

лана с образованием пиразолил-1,4,6-оксидитиоканов. Вероятно, введение триметилхлорсилана в реакцию тиаоацетализации облегчает протонирование карбонильной группы альдегида, что способствует протеканию процесса. Кроме того, Me_3SiCl является водоотнимающим агентом, эффективно связывающим выделяющуюся в ходе реакции воду.

Продолжается исследование закономерностей и особенностей данной реакции для различных карбальдегидов.

Литература

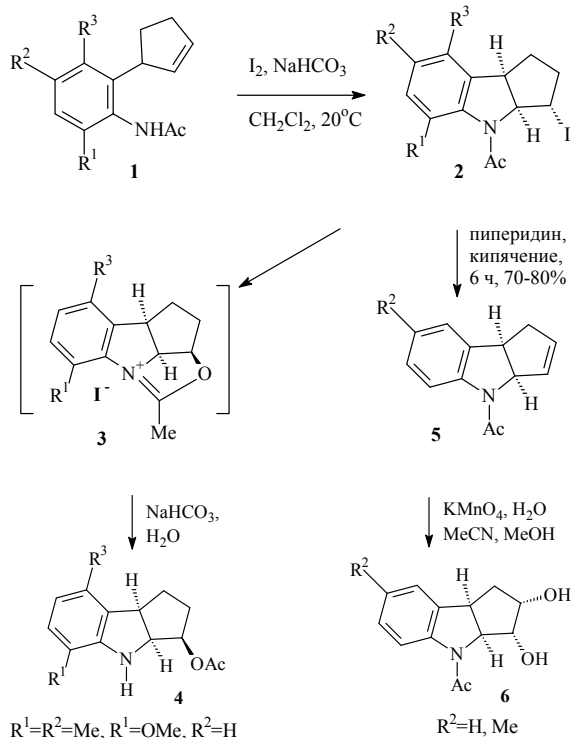
1. Ghorbani-Vaghei R., Veisi H. *Arkivoc*, Part II, 44(2009).
2. Паперная Л.К., Леванова Е.П., Сухомазова Э.Н., Албанов А.И., Дерягина Э.Н. *ЖОрХ*, 41(7), 973 (2005).
3. Паперная Л.К., Леванова Е.П., Сухомазова Э.Н., Албанов А.И., Дерягина Э.Н. *ЖОрХ*, 42(2), 272 (2006).
4. Паперная Л.К., Леванова Е.П., Сухомазова Э.Н., Албанов А.И., Дерягина Э.Н. *ЖОХ*, 76(7), 1598 (2006).
5. Karimi B., Ma'mani L. *Synthesis*, 16, 2503 (2003).
6. Wilson G.E., Hvang J., Schloman W.W. *J. Org. Chem.*, 33(5), 2133 (1968).
7. Stuparu M., Grosu I., Muntean L., Ple G., Cismas C., Terec A., Nan A., Mager S. *Monatsh. Chem.*, 135, 89. (2004).

Поиск новых подходов к синтезу цикlopента[*b*]- и пирроло[1,2-*a*]-индолов

Патрикеева Л.Н., Гатауллин Р.Р.

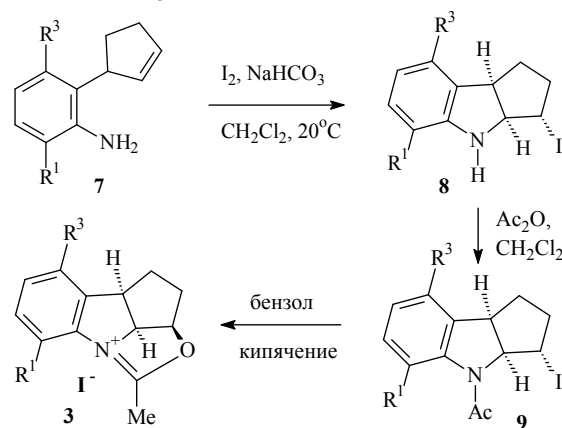
Институт органической химии УНЦ РАН, просп. Октября, д. 71,
Уфа, 450054, Россия e-mail: gataullin@anrb.ru

Некоторые представители ряда цикlopента[*b*]индола способны алкилировать ДНК и поэтому обладают цитотоксической активностью [1,2], входят в состав не содержащих атом металла органических красителей в солнечных элементах [3]. О высокой биологической активности региоизомерных этим гетероциклам пирроло[1,2-*a*]индолов также известно. Этот факт послужил одним из критериев для выбора их в качестве целевых гетероциклических соединений в наших синтезах. При изучении реакции циклообразования под действием I_2 соединений общей формулы **1** нами была обнаружена зависимость устойчивости к дальнейшей изомеризации образующихся 3-йодпроизводных индолинов **2** от природы заместителя в *орто*-положении исходного цикlopентениланилида.



Установлено, что метильный или метоксильный заместители способствуют дальнейшей достаточно быстрой даже

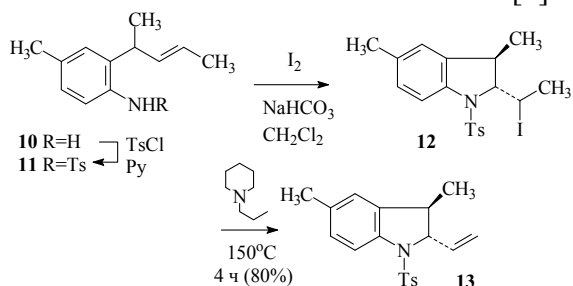
при комнатной температуре изомеризации в четвертичную соль оксазолия **3**. Соединения **3** получены по схеме $7 \rightarrow 8 \rightarrow 9 \rightarrow 3$, поскольку в ходе реакции йодциклизации анилида **1** их выделить не удастся вследствие раскрытия цикла с образованием эфира **4**, которые получены также перемешиванием тетрациклов **3** с $NaHCO_3$.



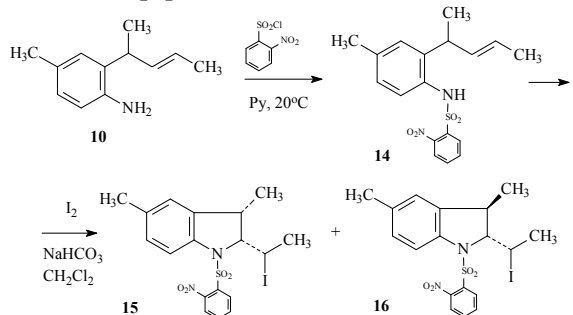
Анилины **1**, не имеющие заместителя в *о*-положении, образуют исключительно индолины **2**. Даже длительное кипячение в бензоле не дает продукт тетрациклической структуры. Дегидрогалогенирование индолинов **2** при кипячении в пиперидине приводит к тетрагидроциклопента[*b*]индолам **5** с высокими выходами. Окислением олефиновой связи соединений **5** перманганатом калия получены диолы **6** с выходами около 44%. Низкие выходы, по нашему мнению обусловлены плохой растворимостью этих диолов в органических растворителях, что ведет потерям при экстракции.

Другим направлением наших исследований является поиск способов получения производных 2-винилиндолинов с целью использования их для построения пирроло[1,2-*a*]индольного остова из *N*-аллил- или *N*-пропаргил-2-винилиндолов или индолинов. Применение производных 2-винил- или 2-пропаргил-индолов для получения таких систем в последние

годы было опубликовано в нескольких зарубежных химических журналах. Ранее нами был исследован подход к получению 2-винилиндолину через N-тозил или N-метил-2-пентениланилины **10** [4].



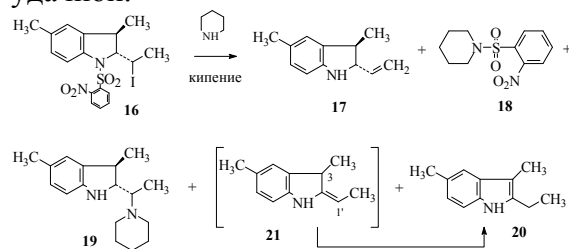
Хотя схема оказалась достаточно удачной при использовании в качестве аминного основания N-пропилпиперидина, однако, как известно, последующее удаление тозилльной группы представляет значительную трудность. Поэтому далее мы получили аналог тозилата с более легко удаляемой (2-нитрофенил)сульfonyльной группой у атома азота. Синтезированный нами сульfonyланилид **14** при взаимодействии с I_2 дает смесь индолинов **15** и **16** в соотношении 1:19. Причем, содержание *цис*-изомера **15** оказалось значительно меньше, чем в случаях тозилата **11** или метилата [4].



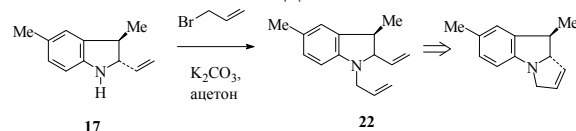
После нагревания соединения **16** при кипении в пиперидине и перегонки смеси веществ в вакууме был выделен нитрофенилсульфонат **18** - продукт пересульfonyлирования, а также примесь индола **20**. Содержание целевого соединения **17** в вакуумном предгоне оказалось незначительным (не более 15%). Первую фракцию вакуумной перегонки, содержащую значительные количества амида

18, подвергли хроматографической очистке на колонке с силикагелем, элюент бензол. Вначале выделили соединение **18**, после чего - более полярный индолин **17**.

Кубовый остаток содержит производное пиперидина **19** - основной продукт реакции. Применение N-пропилпиперидина для дегидрогалогенирования в двух опытах оказалась неудачной.



Индол **20** образуется, по-видимому, изомеризацией первоначального продукта дегидрогалогенирования **21**. После обработки щелочью фракции соединения **18** с примесью индола **20**, последующим подкислением водного слоя выделили индол **20**. Реакция индолина **17** с бромистым аллилом в присутствии поташа дает N-аллилиндолин **22** практически с количественным выходом.



Поиски более легко удаляемой защитной группы и аминного основания для дегидрогалогенирования продолжаются.

Литература

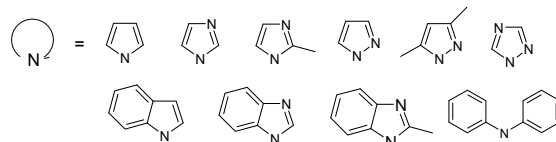
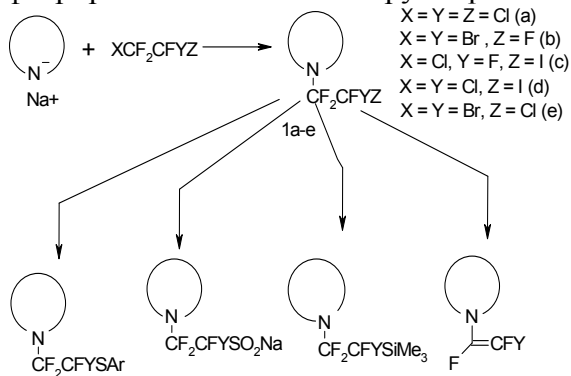
- Xingo C., Wu P., Skibo E.B. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 457.
- Xingo C., Wu P., Skibo E.B. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3545.
- Horiuchi T., Miura H., Uchida S. *Chem. Commun.*, **2003**, 3036.
- Абсалямова А.М., Гатауллин Р.Р. Материалы международной конференции «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями». С. Петербург. **2008**. С. 117.

Азолы с фторсодержащими полностью галогенированными заместителями у атома азота

Петко К.И., Соколенко Т.М., Кот С.Ю., Ягупольский Л.М.

Институт органической химии НАН Украины, ул. Мурманская, 5. Киев, Украина 02094
e-mail kirpet@ukr.net

Исследованы реакции азолов с различными пергалогенэтанами (фреонами-112, 113 [1], 114 Б2 [2], 1-хлор-2-йодтетрафторэтаном, 1,2-дихлор-2-йодтрифторэтаном, и 1,2-дибром-2-хлортрифторэтаном [3]), идущие по галофильному механизму. Разработан препаративный метод получения производных азолов с фторсодержащими полностью галогенированными заместителями у атома азота (1 а-е). Исследованы химические свойства синтезированных соединений. Проведены реакции ион-радикального замещения терминального атома галогена серосодержащими нуклеофилами, введения триметилсилильной функции во фторированный заместитель [4], а также получения азолов с ненасыщенной фторированной группировкой.



Литература

1. Petko K.I., Yagupolskii L.M. *Synth. Comm.*, 36 (14), 1967 (2006).
2. Yagupolskii L.M., Petko K.I., Sokolenco T.M., Bezdudnii A.A. *J. Fluorine Chem.*, 126 (9-10) 1342 (2005).
3. Petko K.I., Kot S.Y., Yagupolskii L.M. *J. Fluorine Chem.*, 129 (11) 1119 (2008).
4. Petko K.I., Kot S.Y., Yagupolskii L.M. *J. Fluorine Chem.*, 129 (4) 301 (2008).

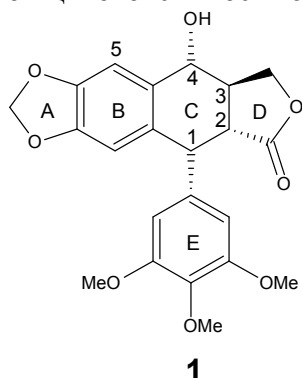
Мультикомпонентный синтез новых производных подофиллотоксина с антиканцерогенными свойствами

Пржевальский Н.М., Рожкова Е.Н., Углинский П.Ю., Токмаков Г.П., Магедов И.В.

Российский государственный аграрный университет - МСХА имени К.А. Тимирязева,
Тимирязевская ул., 49, Москва, 127550, Россия, e-mail: prjevalski@mail.ru

Эффективная сборка молекулярно сложных соединений является важной целью синтетической органической химии и одной из современных ключевых парадигм поиска лекарственных препаратов. Одним из путей решения этой проблемы является развитие одностадийных мультикомпонентных реакций (МКР), в особенности для создания гетероциклических “drug-like” библиотек [1]. Значение МКР особенно возрастает, если они обеспечивают доступ к «привилегированным медицинским скэффолдам». Этим термином называют соединения, обладающие широким спектром биологического действия и сходные по ряду структурных признаков с природными биологически активными соединениями.

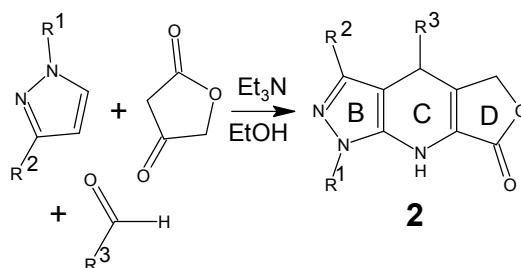
Подофиллотоксин **1** - важный природный продукт, обладающий выраженной цитотоксичностью.



Учитывая литературные данные по биологической активности подофиллотоксина **1**, мы предложили биоизостерическую замену циклов **A** и **B** в молекуле подофиллотоксина на пиразольный цикл, чтобы выйти к новым гетероциклическим аналогам - дигидропиридопиразолам **2**.

Для такой замены был разработан мультикомпонентный метод синтеза,

включающий взаимодействие аминопиразолов, альдегидов и тетрановой кислоты [2]. Варьируя заместители в молекулах аминопиразола и альдегида, была получена библиотека дигидропиридопиразолов **2** - гетероциклических аналогов подофиллотоксина **1**.

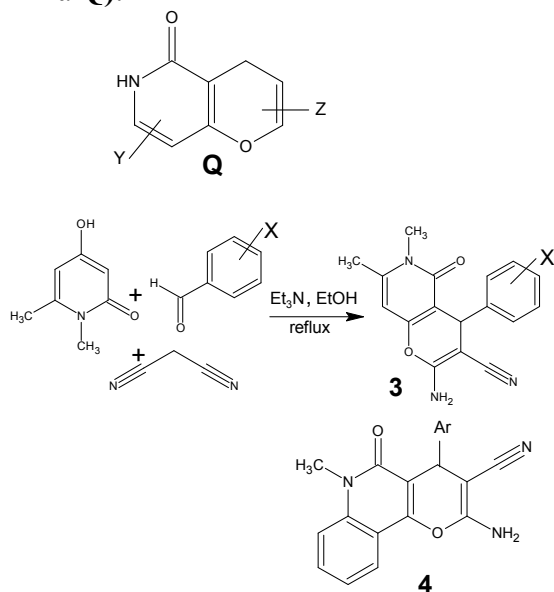


Полученные соединения **2** были исследованы на цитотоксическую активность против трех раковых линий HeLa (рак груди), MCF-7/AZ (рак груди) и Jurkat (лейкемия). Соответствующие клетки были обработаны тестируемыми соединениями в финальных концентрациях 5 и 50 μ моль. Наиболее активным аналогом подофиллотоксина явилось соединение, содержащее 3-метил-1H-пиразольный фрагмент, введение объемных заместителей в положения 1 и 3 пиразольного фрагмента уменьшает активность [3].

Для синтеза аналогов соединений **2** с вариацией цикла **E** использовали конденсацию 5-амино-3-метилпиразола, тетрановой кислоты и разнообразных ароматических, гетероциклических и алифатических альдегидов. Показано, что наиболее активные аналоги имеют атом брома в мета-положении ароматического цикла **E**.

Другим направлением работы явился мультикомпонентный синтез пирано[3,2-с]пиридонов и пирано[3,2-с]хинолонов из 1,6-диметил-4-гидроксипиридона-2 (4-гидроксихинолона-2), малононитрила

и различных ароматических и гетероциклических альдегидов [4]. Пирано[3,2-с]пиридоны **3** и пирано[3,2-с]хинолоны **4** являются структурным фрагментом, широко распространенным в природных алкалоидах, проявляющих различные биологические, в т. ч. цитотоксичные, свойства (скэффолд типа **Q**).



Биологическое тестирование (HeLa, МТТ метод) показало, что наиболее активными являются соединения **3**, имеющие мета-бром заместитель в ароматическом цикле. Оказалось, что пирано[3,2-с]хинолоны **4** более активны чем пирано[3,2-с]пиридоны **3**.

Среди пирано[3,2-с]хинолонов мета-бром производные также наиболее активны, они показывают низконаномольную цитотоксичность, являются сильными апоптоз-индукентами.

Авторы выражают благодарность Российскому фонду фундаментальных исследований (РФФИ) за финансирование этого проекта (грант № 07-03-0057).

Литература

1. Ugi I, Heck S. *Comb. Chem. High Throughput Screening*, 4, 1 (2001).
2. Magedov I.V., Manpadi M., Evdokimov N.M., Elias E.M., Rozhkova E.N., Ogasawara M.A., Bettale J.D., Przheval'skii N.M., Rogelj S., Kornienko A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 3872 (2007).
3. Magedov I.V., Manpadi M., Van Slambrouck S., Steelant W.F.A., Rozhkova E., Przheval'skii N.M., Rogelj S., Kornienko A., *J. Med. Chem.*, 50, 5183 (2007).
4. Magedov I.V., Manpadi M., Ogasawara M., Dhawan A., Rogelj S., Van Slambrouck S., Steelant W., Evdokimov N., Uglinskii P.Y., Elias E., Knee E., Tongwa P., Antipin M., Kornienko A. *J. Med. Chem.*, 51, 2561 (2008).

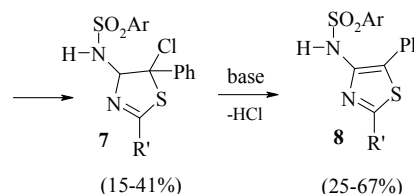
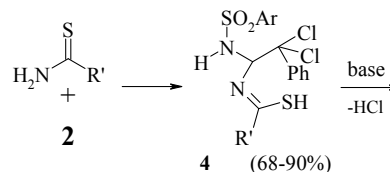
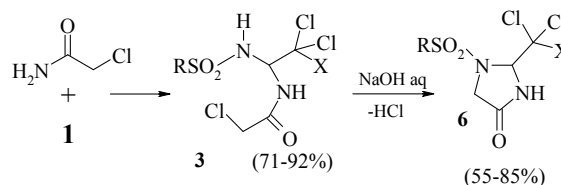
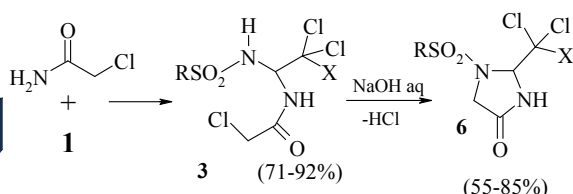
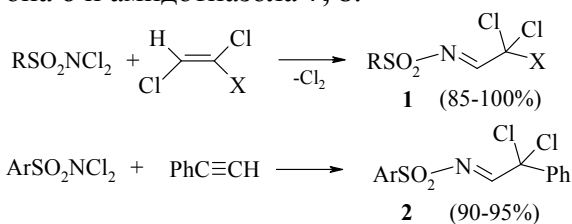
Дизайн N,S-гетероциклических соединений на основе полихлорэтилиден- и полихлорэтиламидов сульфокислот

Розенцвейг И.Б., Попов А.В., Розенцвейг Г.Н., Серых В.Ю., Левковская Г.Г.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, ул. Фаворского, 1,
Иркутск, 664033, Россия, e-mail: i_roz@irioch.irk.ru

Ранее нами было исследовано поведение N-сульфонилиминов полихлоруксусных альдегидов **1**, **2** в реакциях с N,S-нуклеофилами и в процессах C-амидоалкилирования ароматических соединений [1-5]. Это позволило сформировать удобные синтетические подходы к функционализированным галогенсодержащим алкиламидам общей формулы $\text{RSO}_2\text{NHCH}(\text{R}^1)\text{CR}^2\text{Cl}_2$, которые из-за наличия в структуре амидных N-H групп и полигалогенметильных фрагментов перспективны для получения гетероциклических соединений. При выполнении настоящей работы изучены возможности синтеза различных N-, S-, O-гетероциклических соединений на базе полихлорэтиламидов **3-5**.

Осуществлена внутримолекулярная гетероциклизация аддуктов **3**, **4**, доступных в результате взаимодействия иминов **1**, **2** с хлорацетамидом и тиоамидами, и открыты подходы к ранее неизвестным производным имидазолидин-4-она **6** и амидотиазола **7**, **8**.

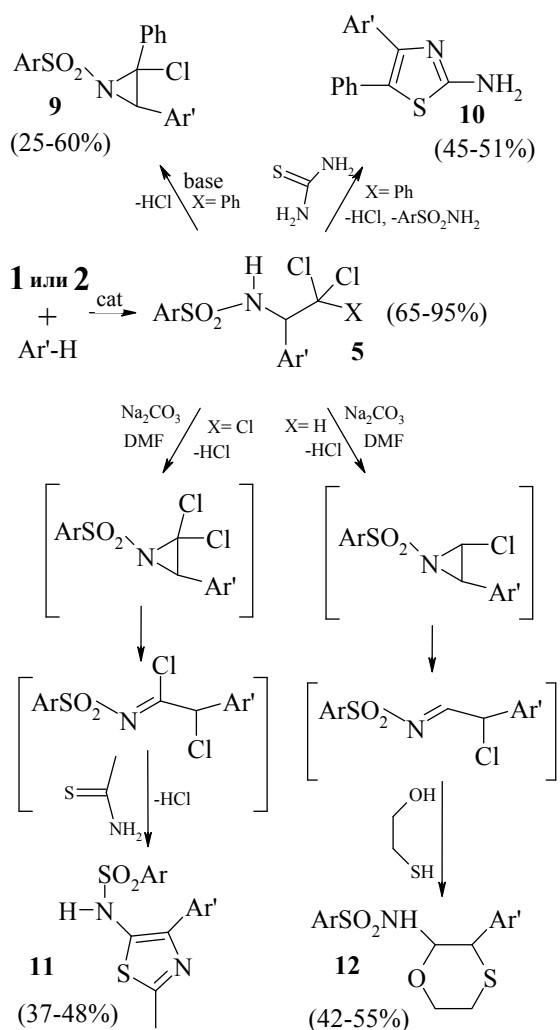


R = Ar, CF₃, Ar = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄,
X = H, Cl, R' = Me, NH₂.

Реакции гетероциклизации эффективно реализуются в водных или водно-органических средах в присутствии неорганических оснований. Подобраны условия для селективного осуществления процессов.

Открыты каскадные многопозиционные превращения N-(1-арил-2-полихлорэтил)амидов **5**, которые протекают в высокополярных органических средах в присутствии нуклеофилов и неорганических оснований и в зависимости от условий и строения реагентов приводят к хлоразиридинам **9**, аминотиазолам **10**, **11**, аминозамещенным 1,4-оксатианам **12**.

Образование гетероциклических соединений **11**, **12**, по-видимому, включает стадию циклизации в хлоразиридиновые интермедиаты, которые в условиях реакции подвергаются рециклизации, претерпевают миграцию атомов хлора и последующее взаимодействие с бинуклеофилами.



Ar = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄,
 Ar' = Ph, 4-HlgC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄.

Гетероциклические соединения **6-12** представляют интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ, реагентов для последующих превращений, объектов для стереохимических исследований.

Строение соединений **6-12** доказано методами ИК и ЯМР спектроскопии. Структура хлоразиридинов **9** исследована с помощью рентгеноструктурного анализа.

Таким образом, при выполнении настоящей работы продемонстрированы возможности получения глубоко функционализированных гетероциклических соединений ряда имидазола, тиазола, азиридина, 1,4-оксатиана. В настоящее время продолжается исследование синтетического потенциала сульфонилиминов полигалогенальдегидов и функционализированных галогенсодержащих алкиламидов сульфоновых кислот в реакциях с полинуклеофилами.

Литература

1. Левковская Г.Г., Дроздова Т.И., Розенцвейг И.Б., Мирскова А.Н., *Усп. химии*, 68(7), 638 (1999).
2. Rozentsveig I.B., Evstaf'eva I.T., Sarapulova G.I., Levkovskaya G.G., Aizina Y.A., *Arkivoc*, Part XIII, 45 (2003).
3. Розенцвейг Г.Н., Айзина Ю.А., Розенцвейг И.Б., Левковская Г.Г., Сарапулова Г.И., Мирскова А.Н., Дроздова Т.И., *ЖОрХ*, 39(4), 590 (2003).
4. Розенцвейг И.Б., Левковская Г.Г., Албанов А.И., Мирскова А.Н., *ЖОрХ*, 36(5), 698 (2000).
5. Розенцвейг Г.Н., Розенцвейг И.Б., Левковская Г.Г., Евстафьева И.Т., Мирскова А.Н., *ЖОрХ*, 37(9), 1364 (2001).

Неэмпирические расчеты констант спин-спинового взаимодействия в стереохимических исследованиях производных пиррола и родственных гетероциклов

Русаков Ю.Ю., Истомина Н.В., Шмидт Е.Ю., Михалева А.И., Кривдин Л.Б.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, ул. Фаворского, д. 1
Иркутск, 664033, Россия e-mail: krivdin-office@irioch.irk.ru

Постоянный интерес к пиррольным соединениям обусловлен их уникальными биологическими и физическими свойствами, что в свою очередь стимулирует поиск новых методов конструирования пиррольного кольца. Благодаря открытию и разработке в Иркутском институте химии метода синтеза пирролов реакцией кетоксимов с ацетиленом в сверхосновных системах (реакция Трофимова), стал доступным практически неограниченный ряд пирролов и N-винилпирролов – ценных строительных блоков и мономеров с огромными синтетическими возможностями [1].

Исключительно важным является и вопрос стереохимического строения этих соединений, которое во многом определяет их реакционную способность и практически важные свойства. В частности, особый интерес представляет стереохимический аспект строения производных пиррола, связанный с внутренним вращением заместителей относительно плоскости пиррольного цикла. Для решения этих вопросов весьма перспективным представляется использование констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) с участием ядер углерода, проявляющих ярко выраженную стереоспецифичность к взаимной ориентации химических связей, неподеленных электронных пар гетероатомов, внутреннему вращению заместителей и других структурных факторов, позволяющих использовать эти параметры для решения целого ряда стереохимических задач. Особое внимание в данной работе уделено развитию высокоточных неэмпирических методик современной квантовой химии для расчета КССВ в сочетании с их экспериментальным измерением для использования в стереохимических исследованиях производных пир-

рола.

Впервые проведены неэмпирические квантовохимические расчеты высокого уровня прямых, геминальных и вицинальных КССВ с участием ядер углерода в N-винил- и 1-H-пирролах и установлена их ярко выраженная стереоспецифичность, связанная с внутренним вращением заместителей в пиррольном цикле, что позволяет их использовать в стереохимическом анализе широкого ряда производных пиррола.

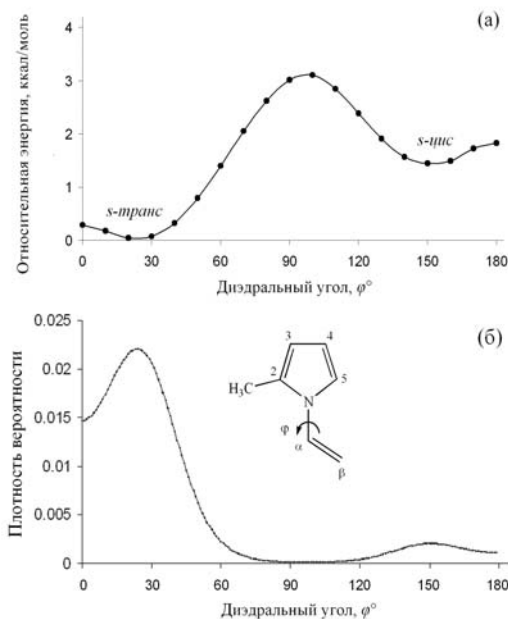


Рис. 1. Потенциальная кривая внутреннего вращения вокруг связи N–C_α (а) и угловое распределение плотности вероятности заселенности вращательных конформаций (б) 2-метил-N-винилпиррола, рассчитанные методом MP2/6-311G*.

При использовании современных методик спектроскопии ЯМР, а также по результатам теоретического конформационного анализа на уровне MP2/6-311G** и высокоточного неэмпирического расчета КССВ ¹³C–¹H и ¹³C–¹³C методом SOPPA в сравнении с экспериментом сделаны выводы о стереохимическом строении широкого ряда произ-

водных пиррола, включая 2-алкил-, 2-арил- и 2-гетарил-*N*-винилпирролы, 2-арилазо-*N*-винилпирролы, пирролилпиридины, 2-(1-гидрокси-2,2-дицианоэтил)-1*H*- и *N*-метилпирролы и 2-карбамоил-3-иминопирролизины.

Проведено систематическое изучение стереохимического поведения КССВ ^{13}C - ^{13}C *N*-винилпиррольного фрагмента с целью их использования в конформационном анализе производных пиррола на примере наиболее известных представителей этого ряда, включая, в частности, 2-карбамоил-3-иминопирролизины.

Для изучения конформационного строения 2-замещенных *N*-винилпирролов были проведены подробные теоретические исследования их конформационных состояний, обусловленных внутренним вращением *N*-винильной группы. Методом MP2/6-311G* были построены теоретические зависимости полной относительной энергии и рассчитанное на ее основе угловое распределение плотности вероятности вращательных конформаций изученных соединений, что проиллюстрировано на примере 2-метил-*N*-винилпиррола, см. рис. 1.

Для оценки распределения состояний 2-замещенных *N*-винилпирролов по вращательным конформациям был использован подход, основанный на численном решении одномерного стационарного уравнения Шредингера в случае вращения для частицы, находящейся в периодическом потенциальном поле. Этот подход позволяет определить приблизительное положение энергетических уровней и вид соответствующих им волновых функций на основе потенциальной кривой внутреннего вращения.

Для изученных соединений был проведен расчет и построены зависимости наиболее информативных КССВ ^{13}C - ^{13}C и ^{13}C - ^1H от угла поворота *N*-винильной

группы относительно плоскости пиррольного цикла. Все расчеты КССВ были проведены на уровне поляризационного пропагатора второго порядка (SOPPA) с применением специальных корреляционно-согласованных базисных наборов, расширенных плотными функциями учета внутренней корреляции. Усредненные таким образом теоретические значения КССВ ^{13}C - ^{13}C с очень хорошей точностью согласуются со своими экспериментальными значениями, измеренными из спектров 2D INADEQUATE, как проиллюстрировано на рис. 2.

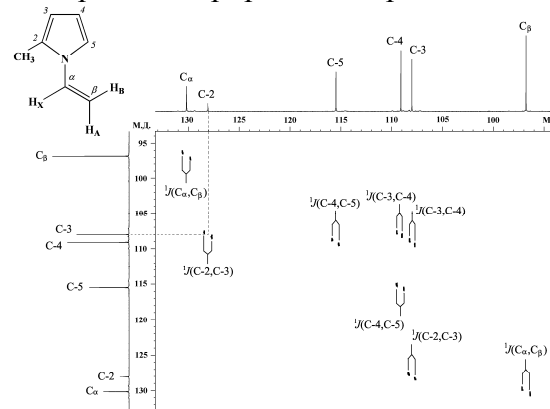


Рис. 2. Спектр 2D INADEQUATE ^{13}C 2-метил-*N*-винилпиррола в CDCl_3 .

На основании проведенных расчетов в сопоставлении с экспериментом было установлено, что все 2-замещенные *N*-винилпирролы существуют в равновесной смеси двух дважды энергетически вырожденных конформеров, *s-trans* и *s-cis*, с преобладанием первого, причем оба конформера характеризуются выходом *N*-винильной группы из плоскости пиррольного цикла до 45-50°.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 08-03-00021.

Метод порошковой дифракции: рентгеноструктурный анализ органических соединений в отсутствие монокристаллов.

Рыбаков В.Б., Чернышев В.В.

*Московский государственный университет, Воробьевы Горы, д.1, стр. 3,
Москва, 119992, Россия, e-mail: Rybakov@struct.chem.msu.ru*

Рентгеноструктурный анализ монокристаллов (РСА) является одним из ключевых методов анализа новых органических соединений, поскольку довольно часто только с его помощью можно однозначно подтвердить молекулярную структуру полученного продукта. К сожалению, при синтезе новых соединений очень много времени уходит на поиск условий кристаллизации для получения монокристаллов, подходящих по своим размерам для классического РСА. Гораздо чаще процесс кристаллизации останавливается на стадии получения мелкодисперсного порошка. Развитые в последние 15 лет методы определения кристаллических структур из порошкограмм (пРСА) позволили существенно расширить область применения методов порошковой дифракции. К важным достижениям пРСА необходимо отнести постоянно совершенствующееся программное обеспечение, которое позволяет «новичкам» быстро осваивать методы решения структур из порошковых дифракционных данных, измеренных на различных дифрактометрах с применением разнообразных излучений – рентгеновского, синхротронного и нейтронов.

С практической точки зрения, при массовом синтезе новых соединений наиболее важным является быстрый и легкий доступ к порошковому дифрактометру, который может обеспечить только рентгеновский дифрактометр, расположенный в лаборатории, так называемый «лабораторный» дифрактометр.

В докладе будут проведен краткий обзор наиболее популярных современных методов пРСА и соответствующего программного обеспечения. Возможности пРСА с использованием «лабораторных» дифрактометров будут продемонстрированы на многочисленных примерах определения кристаллических структур новых соединений, в числе которых производные [1,4]дiazеино[6,5-b]индола и индолина-3, циклические пероксиды, гибридные лиганды содержащие бензо-15-краун-5 эфир и их комплексы с металлами.

Литература

1. Чернышев В.В. *Изв. Акад. Наук. Сер. Химическая*, 12, 2171 (2001).

Современные возможности и особенности представления структурной информации в журналах Международного Союза Кристаллографов *Acta Crystallographica*

Рыбаков В.Б.

*Московский государственный университет, Воробьевы Горы, д.1, стр. 1,
Москва, 119992, Россия, e-mail: Rybakov@struct.chem.msu.ru*

В докладе будут освещены современные требования и особенности представления структурной информации в виде так называемого Crystal Information File (CIF), а именно собственно структура файла, его он-лайн тестирование, последующая отправка в виде готовой статьи в редакцию - все операции через сайт Международного Союза Кристаллографов IUCr – <http://www.iucr.org>. Предоставленный сервис позволяет даже обычному химику, не «структурщику» при минимальном навыке легко оперировать с исходным материалом статьи. В сообщении будут продемонстрированы возможности и преимущества публикаций в указанных журналах, в частности, выход статьи в кратчайшие сроки (до одного месяца), высокое качество полиграфии (кроме он-лайн журнала *Acta Crystallographica*, ser. E).

Также будет проведено сравнение представления структурной информации в аналогичных публикациях отечественной научной периодике.

В докладе будут даны рекомендации по использованию сервисных программ Международного Союза Кристаллографов IUCr, позволяющих визуализировать как молекулярную, так и кристаллическую структуру вещества с одновременным расчетом практически любых геометрических параметров молекулы, подготовку графического материала под требования различных научных журналов.

Будет проведен анализ наиболее часто встречающихся ошибок авторов, представляющих структурную информацию в научных журналах как отечественных, так и зарубежных (из опыта работы редактора журналов КРИСТАЛЛОГРАФИЯ и *Acta Crystallographica*, section E, что позволит ускорить техническое прохождение статьи в редакциях журналов.

Синтез и строение новых гетероциклических систем на основе реакций конденсации 1,2-бензохинонов с метиленактивными гетероциклическими соединениями и аминами

Саяпин Ю.А.^а, Зыонг Нгиа Банг^а, Колодина А.А.^а, Комиссаров В.Н.^а, Ткачев В.В.^б,
Алдошин С.М.^б, Минкин В.И.^{а,б}

^аНИИ физической и органической химии Южного федерального университета,
344090 Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/2, Россия e-mail: boom@ipoc.rsu.ru

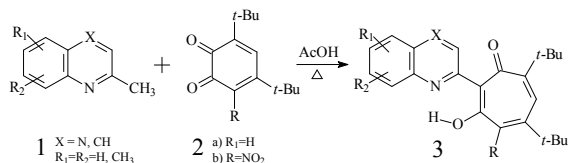
^бЮжный научный центр Российской академии наук

344006, Ростов-на-Дону, ул. Чехова 41, Россия e-mail: bell@ipoc.rsu.ru

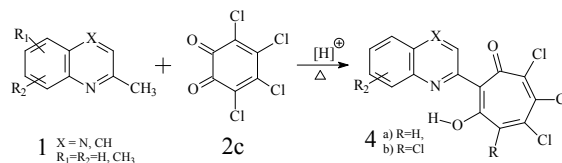
^вИнститут проблем химической физики РАН, 142432,

Московская область, Черноголовка, пр. акад. Н.Н.Семенова 1, Россия e-mail: sma@icp.ac.ru

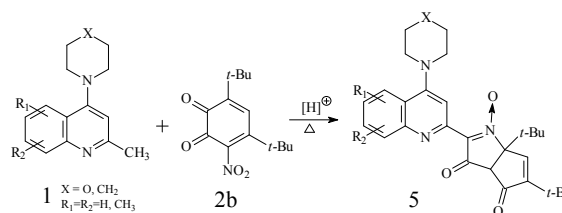
Реакции карбонильных соединений с метиленактивными субстратами - один из основных способов образования углерод-углеродных связей, однако возможности *о*-хинонов в этих превращениях изучены недостаточно. Высокая реакционная способность делает их особенно привлекательными для получения новых типов соединений, которые могут обладать практически полезными свойствами, в том числе и специфической биологической активностью.



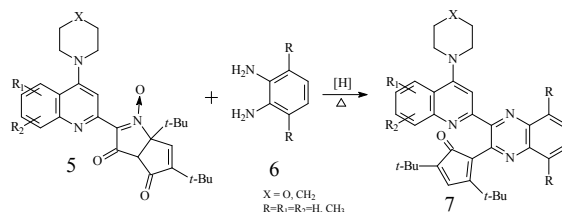
Так, недавно нами была открыта новая реакция расширения шестичленного ароматического цикла при взаимодействии 3,5-ди-(*трет*-бутил)-1,2-бензохинона **2а** и 3-нитро-4,6-ди-(*трет*-бутил)-1,2-бензохинона **2б** с замещенными 2-метилхинолинами (2-метилхиноксалинами) **1**, которая приводит к неизвестным ранее производным 2-(хинолин-2-ил)(хиноксалин-2-ил)-1,3-трополона **3**. Мы нашли, что в зависимости от условий взаимодействия *о*-хлоранила **2с** с замещенными 2-метилхинолина формирование трополоновой системы по методу А (диоксан, 100°C) сопровождается дегидрохлорированием с образованием 2-(хинолин-2-ил)-5,6,7-трихлоро-1,3-трополонов **4а** (R=H).



При проведении реакции по методу Б (AcOH, 50-60°C) необходимо использовать двукратный избыток хинона **2с**. Окисление дигидротрополонов избытком хинона **2с** ведет к образованию 2-(хинолин-2-ил)-4,5,6,7-тетрахлоро-1,3-трополонов **4б** (R=Cl) как конечных продуктов.

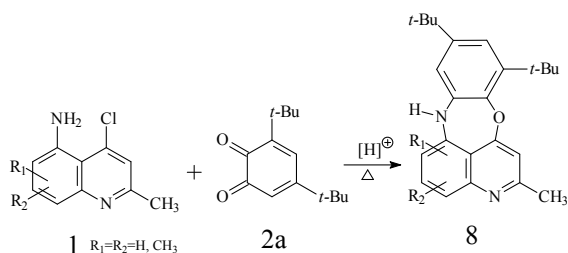


Напротив, реакция 3-нитро-4,6-ди-(*трет*-бутил)-1,2-бензохинона **2б** с 4-морфолино(пиперидино)замещенными 2-метилхинолина приводит к хинолинпроизводным N-оксида 2-азабицикло[3.3.0]окт-2,7-диен-4,6-диона **5**, 1,3-диононая структура которых представляла интерес в реакциях с *о*-фенилендиаминами.

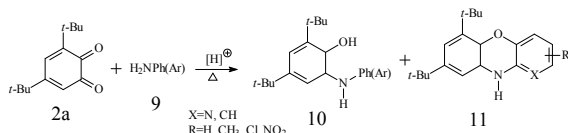


Мы нашли, что при взаимодействии соединений **5** с *о*-фенилендиаминами **6**

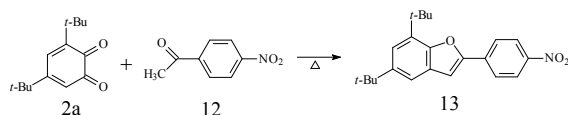
образуются неизвестные ранее гетарил-замещенные хиноксалина **7**.



Исследуя взаимодействие 3,5-ди(*трет*-бутил)-1,2-бензохинона **2a** с 5-амино-4-хлорзамещенными хинолина, нами установлено, что реакция приводит не к ожидаемым производным 1,3-трополона, а к новой конденсированной гетероциклической системе – хинолинобензоксазепинов (12-оксо-3,7-диазапиаден) **8**.



С целью подтверждения механизма образования хинолинобензоксазепинов **8** мы изучили взаимодействие хинона **2a** с разными ароматическими и гетероциклическими аминами **9** и в результате были получены производные аминифенолов **10** и в ряде случаев феноксазинов **11**.



При распространении реакции *o*-хинонов на производные ацетофенона мы обнаружили, что взаимодействие 1,2-бензохинона **2a** с 4-нитроацетофеноном **12** приводит к образованию 5,7-диметил-4-нитрофенилбензофурана **13**. Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР 1H , ^{13}C , ^{15}N , ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии. Строение ключевых соединений установлено методом рентгеноструктурного анализа. Хинолин-2-илпроизводные трополонов **3** и хинолинилпроизводные N-оксида 2-азабицикло[3.3.0]окт-2,7-диен-4,6-диона **5** показали противомикробный эффект в отношении грамположительных бактерий культуры *St. Aureus*.

Благодарность

Работа выполнена при финансовой поддержке программы №18 Президиума РАН “Разработка методов получения химических веществ и создания новых материалов”, программы целевых расходов Президиума РАН «Поддержка молодых ученых», поддержке Проектов Минобрнауки РНП.2.2.2.3.10011 и программы CRDF Министерства образования BRHE 2007 Post Doctoral Fellowship Y4-C04-01, гранта для поддержки ведущих научных школ НШ – 4849.2006.3.

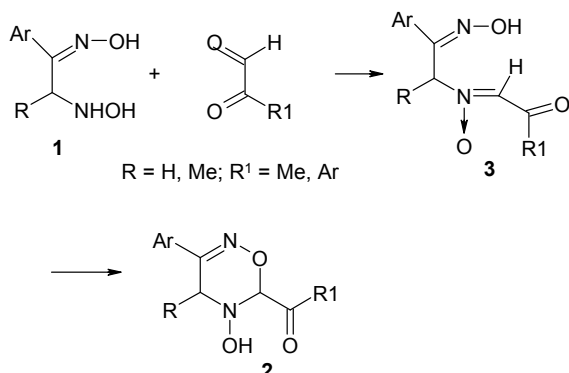
Новые функциональные производные 5,6-дигидро-4H-1,2,5-оксадиазинов и 1- гидроксиимидазолов

Селиванов Б.А., Николаенкова Е.Б., Амитина С.А., Григорьев И.А., Тихонов А.Я.

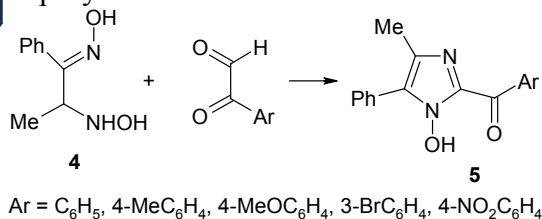
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН,
проспект акад. Лаврентьева, д. 9, Новосибирск, 630090, Россия e-mail: alyatikh@nioch.nsc.ru

1,2-Гидроксиламинооксимы используются для синтеза разных типов гетероциклических соединений [1]. В настоящем сообщении обсуждается синтез новых функциональных производных гетероциклов на основе 1,2-гидроксиламинооксимов.

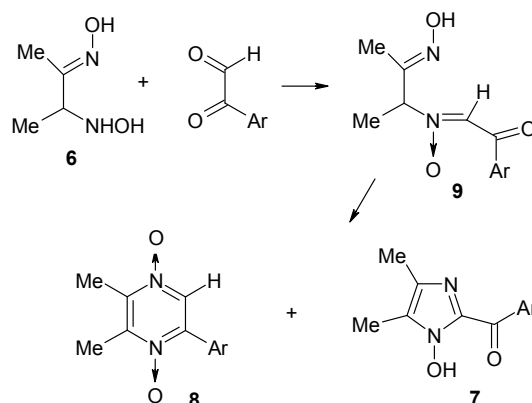
Конденсация алкилароматических 1,2-гидроксиламинооксимов с *Z*-конфигурацией оксимной группы **1** с глиоксалями (метилглиоксаль, арилглиоксали) приводит к 6-ацил-5,6-дигидро-4H-1,2,5-оксадиазинам **2**. Показано, что N-замещенный- α -ароилнитрон **3** (Ar=R¹=Ph, R=H) превращается в соответствующий оксадиазин **2** [2].



В отличие от *Z*-изомеров, *E*-изомер 1,2- гидроксиламинооксима **4** реагирует с арилглиоксалями с образованием 2-ароил-1-гидрокси-4-метил-5-фенилимидазолов **5**. Изомерные соединения (4-фенил-2-ароил-1-гидроксиимидазолы) не образуются.



При взаимодействии алифатического 1,2-гидроксиламинооксима **6** с арилглиоксалями также образуются соответствующие 1-гидроксиимидазолы **7**, при этом в минорных количествах были выделены шестичленные гетероциклы – пиразин-1,4-диоксиды **8**.



Ar = C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-EtOC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄

Эта реакция была проведена с выделением нескольких промежуточных α -ароилнитронов **9**, которые в кислотно-катализируемых условиях циклизуются преимущественно в 2-ароил-1-гидрокси-4,5-диметилимидазолы.

Показано, что взаимодействие эквимольных количеств алифатического 1,2-гидроксиламинооксима **6** и ароматического или гетероароматического альдегида в уксусной кислоте приводит к образованию соответствующих 2-арил-1-гидрокси-имидазолов.

Литература

- Volodarsky L.B., Tikhonov A.Ya., *Synthesis*, 704 (1986).
- Амитина С.А., Григорьев И.А., Маматюк В.И., Тихонов А.Я., *Изв. АН. Сер. хим.*, 1146 (2007).

Полифторированные ариламины в синтезе производных хинолина

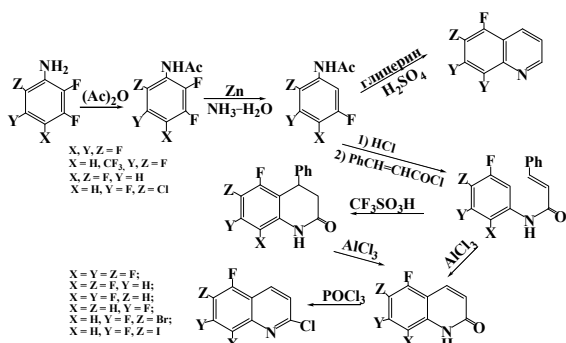
Селиванова Г.А.,^а Сафина Л.Ю.,^а Решетов А.В.,^{а,б} Колтунов К.Ю.,^{б,в}
Штейнгарц В.Д.^{а,б}

^а Институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, пр. ак. Лаврентьева, д. 9, Новосибирск, 630090, Россия; e-mail galseliv@nioch.nsc.ru.

^б Новосибирский государственный университет; ул. Пирогова, д. 2, Новосибирск, 630090, Россия.

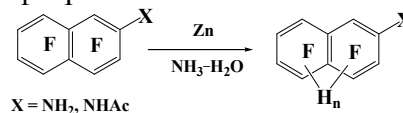
^в Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук пр. ак. Лаврентьева, д. 5, Новосибирск, 630090, Россия.

Бензоазгетероциклы, в том числе производные хинолина, содержащие атомы фтора в бензольном кольце, такие как хинолин-2-оны и бензохинолины, представляют интерес как биологически активные соединения [1, 2]. Однако ранее в основном были изучены их представители, содержащие не более двух атомов фтора в молекуле. Недавние успехи в разработке селективного дегалогенирования базовых перфтор- и перфторхлораренов [3] значительно сократили путь к частично фторированным ариламинам – «строительным блокам» для синтеза ранее труднодоступных и потому практически не изученных соединений ряда хинолина, содержащих 3–4 атома фтора. Опираясь на эти достижения, мы разработали синтезы полифторированных по бензольному кольцу потенциально биоактивных (ср. [1]) хинолин-2-онов. Последние превращены в соответствующие 2-хлорхинолины – базовые соединения для синтеза 2-замещенных полифторированных хинолинов:

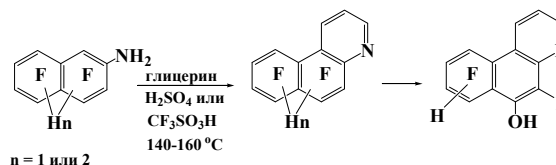


Основываясь на аналогии с получением полифторированных хинолинов по Скраупу [4], мы полагали, что исходными для синтеза полифторбензохинолинов этим методом будут *орто*-незамещенные по отношению к аминогруппе полифторнафтиламины. Это, наряду с их ожи-

даемой биоактивностью (ср. [5]), инициировало изучение дефторирования доступных перфторнафтиламинами общего подхода к получению их частично фторированных аналогов, труднодоступных иными путями. Найдено, что как N-ацетилгептафторнафтиламины, так и (в отличие от фторированных анилинов) сами гептафторнафтиламины при действии цинка или цинк-медной пары в водном аммиаке в отсутствие или с ускоряющими реакцию добавками хлоридов цинка и аммония при комнатной температуре восстанавливаются, образуя соответствующие менее фторированные аналоги, среди которых в случае гептафтор-2-нафтиламина или его N-ацетильного производного есть и не содержащие атома фтора в положении 3.

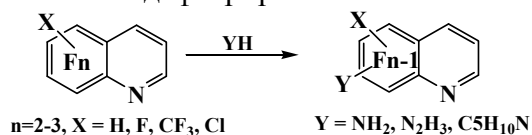


На примере 2-нафтиламина, содержащих 5–7 атомов фтора, в условиях реакции Скраупа впервые реализована циклизация по занятому атомом фтора положению 1 (в том числе и при незаменном положении 3), приводящая к полифторированным бензо[*f*]хинолинам. Реакция может сопровождаться замещением атома фтора в положении 6 на гидроксигруппу.



С целью разработки общего подхода к функционализации хинолинов по полифторированному бензольному кольцу изучено их взаимодействие с N-нуклеофилами и выявлены закономерности

сти ориентации реализующегося при этом аминодетторирования:



Литература

1. Inglis S. R.; Stojkoski C.; Branson K. M.; Cawthray J. F.; Fritz D.; Wiadrowski E.; Ryke S. M.; Booker G.W. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5405; **CA** **1991** 114:143393 EP 379412; **CA** **1991** 114:143394 EP 379414; **CA** **1992** 116:6538 EP 431991; **CA** **2008** 148:191960, WO 009700; **CA** **2007** 146:81779, WO **2006**/134378.
2. Saeki K., Tomomitsu M., Kawazoe Y., Momota K., Kimoto H. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44 (12), 2254–2258.
3. Shteingarts, V. D. *J. Fluor. Chem.* **2007**, 128, 797.
4. Brooke G.M., Musgrave W.K.R., Rutherford R.J.D., *Chem. Soc. C*, **1966**, 215–218; Oleynik I.I., Shteingarts V.D. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 91, 25–26; Selivanova G.A., Gurskaya L.Yu., Pokrovskii L.M., Kollegov V.F., Shteingarts V.D. *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 1829–1834.
5. Bohni H. WO. 24702 (2002).

Перегруппировки пириимидинового цикла в ряду некоторых производных урацила

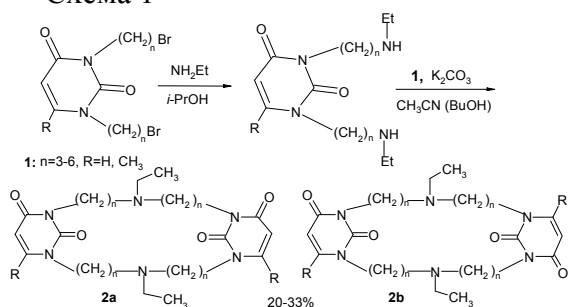
Семенов В.Э., Гиниятуллин Р.Х., Николаев А.Е., Резник В.С.

Учреждение Российской академии наук ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН,
Казань, 420088, Россия e-mail: sve@iopsc.knc.ru

Замещенные акцепторными группировками урацилы представляются перспективными фрагментами для введения их в состав различных ациклических и макроциклических производных урацила [1] ввиду возможности их дальнейшей функционализации. Данная работа посвящена некоторым нюансам взаимодействия 1, 3-бис(алкилзамещенных)-5-бром- и 5-нитроурацилов, а также 1,3-бис(алкилзамещенных)аллоксазинов с нуклеофилами и в частности с аминами.

Взаимодействие 1, 3-бис(бромалкил)урацилов **1** с аминами практически однозначно приводит к продуктам замещения терминальных атомов Br на амино-группы [1,2]. На схеме 1 представлен синтез изомерных пириимидинофанов **2a,b** с *цис*- и *транс*-расположением карбонильных групп при различных пириимидиновых циклах с использованием реакций аминирования соединений **1**. Введение в состав урацилового фрагмента акцепторной группировки обуславливает иное протекание подобных реакций.

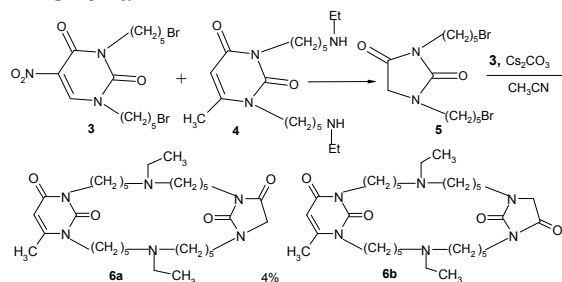
Схема 1



Так, взаимодействие 1,3-бис(бромпентил)-5-нитроурацила **3** с избытком NH_2Et не приводит к ожидаемому 1,3-бис(этиламинопентил)-5-нитроурацилу. Кроме того, в результате реакции дибромид **3** с диамином **4** образуется смесь изомерных макроциклов **6a,b** (Схема 2), в которых вместо 5-

нитроурацилового фрагмента присутствует гидантоиновый фрагмент.

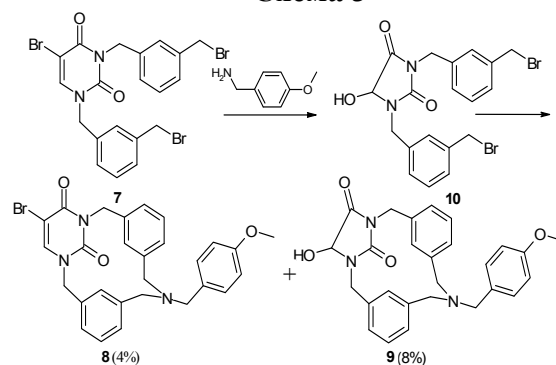
Схема 2



Очевидно, что взаимодействие **3** с **4** приводит к перегруппировке 5-нитроурацила в гидантоин, и образовавшийся дибромид **5** далее реагирует с **3**, давая **6a,b**.

В случае производных 5-бромуррацила реализуется сходная ситуация. Так, в результате реакции 1,3-бис(3-бромметилбензил)-5-бромуррацила **7** с *n*-метоксибензиламином в BuOH в присутствии K_2CO_3 и каталитических количеств $[\text{NBu}_4]\text{HSO}_4$ помимо ожидаемого пириимидинофана **8** выделен макроцикл **9**, содержащий в своем составе гидросигидантоиновый фрагмент (схема 3) [3].

Схема 3

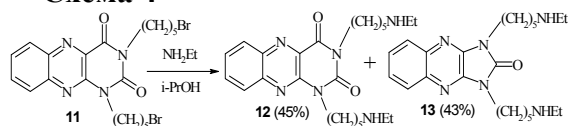


Установлено, что под действием амина 5-бромуррациловый фрагмент в составе дибромид **3** перегруппировывается в гидросигидантоиновый фрагмент, давая тем самым дибромид **10**, который в результате последующей реак-

ции с амином циклизуется в 9.

Производные аллоксазина – другой пример замещенных урацилов, несущих акцепторные группировки. Нами обнаружено, что взаимодействие NH_2Et с 1,3-бис(бромпентил)аллоксазином **11** сопровождается двумя процессами – замещением концевых атомов Br на NHEt -группы и перегруппировкой пиридинового цикла в имидазольный цикл в результате чего аллоксазиновый фрагмент переходит в имидазо[4,5-*b*]хиноксалиновый фрагмент. В результате этих превращений образуются соединения **12** и **13**, соответственно (Схема 4).

Схема 4



На основании имеющихся данных обсуждаются возможные механизмы описанных превращений 5-нитро-, 5-бром урацилового циклов и аллоксазинового фрагментов.

Работа поддержана грантом РФФИ (07-03-00392) и программой Президиума РАН №8.

Литература

1. Semenov V. E., Voloshina A.D., Torgoptzova E.M., Kulik N.V., Zobov V.V. et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 1093 (2006).
2. Семенов В.Э., Николаев А.Е., Козлов А.В., Ефремов Ю.Я., Резник В.С., *ЖорХ*, 890 (2008).
3. Nikolaev A.E., Semenov V.E., Sharafutdinova D.R., Efremov Y.Y., Reznik V.S., *Tetrahedron Lett.*, 5994 (2008).

Новые сигматропные перегруппировки в ряду галогенидов тетрагидропиридиния и его аннелированных аналогов

Солдатенков А.Т., Солдатова С.А., Гимранова Г.С.

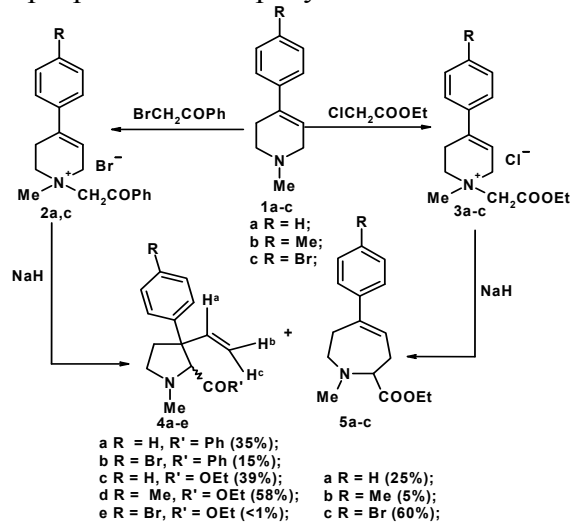
Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, д.6, Москва 117198, Россия
e-mail: asoldatenkov@mail.ru

Синтетический потенциал азотсодержащих ангидрооснований в течение ряда десятилетий успешно используется в органической химии для получения природных алкалоидов, феромонов и искусственных биологически активных веществ. Особенно широкое применение нашли N-илидные системы, а реакции, включающие генерирование циклоаммоний-илидов и их последующие сигматропные перегруппировки, привлекают в последнее время всё большее внимание для синтеза указанных соединений, обладающих полезными свойствами. Большая доля работ в этой области посвящена получению разнообразных производных пирролидина и пиперидина. Значительно меньше разработаны пути и методы формирования на основе сигматропных сдвигов частично гидрированных многочленных азациклов - производных азепина, азоцина и особенно азонина, - несмотря на то, что эти структурные мотивы присутствуют в целом ряде алкалоидов (ибогамине, цефарантине, коронаридине и др.) и в том числе в известных противоопухолевых средствах растительного происхождения, - винбластине, винорелбине и винкристине.

В данном сообщении мы представляем результаты изучения направлений превращения четвертичных солей тетрагидропиридиния и его бензо-, индено- и индоло- аналогов под действием оснований с целью разработки на их основе синтеза замещенных пирролидинов и частично гидрированных азепинов, инденоазонинов и азониноиндолов.

Известно, что N-метилзамещенные N-фенацил- и N-(алкоксикарбонил)метил-1,2,3,6-тетрагидропиридинийгалогениды превращаются под действием оснований в N-илиды, которые перегруппировываются по механизму [3,2]-сдвига в 2-

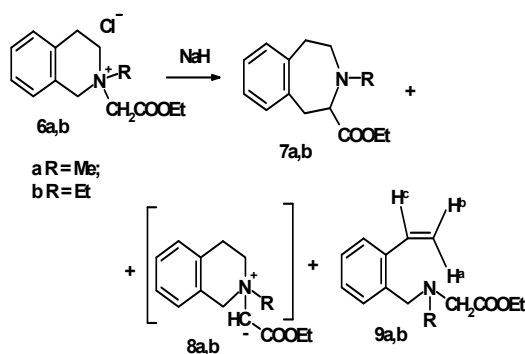
бензоил(алкоксикарбонил)-3-винилпирролидины. В своей работе мы изучали влияние 4-арильного заместителя в аналогичных четвертичных солях тетрагидропиридиния на направление их превращений в присутствии оснований.



В аналогичных условиях четвертичные соли **3a-c**, имеющие при атоме азота не фенацильную, а этоксикарбонилметильную группу, образуют наряду с ожидаемыми пирролидинами (**4c,d**) производные азепина (**5a-c**) – продукты расширения тетрагидропиридинового цикла по пути [1,2]-сигматропного сдвига по Стивенсу.

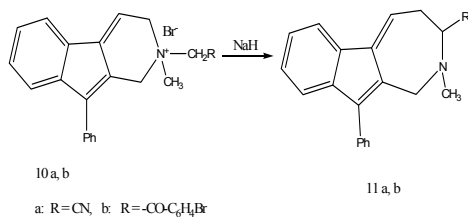
Таким образом установлено, что введение 4-арильного заместителя в галогениды тетрагидропиридиния может изменить тип перегруппировки с [3,2] на [1,2]-сдвиг с образованием семичленного азацикла.

В случае взаимодействия солей (**6a,b**) с гидридом натрия в кипящем диоксане получены 2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепины (**7a,b**) с выходами 49% и 55% (соответственно). В качестве побочных продуктов из реакционной смеси были выделены аминометилстиролы (**9a,b**), с выходом 16% и 14%.



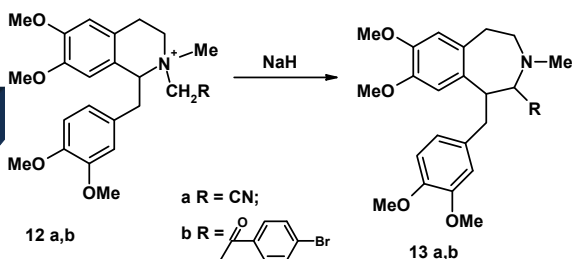
Кроме того, хроматомасс-спектрометрически (система ВЭЖХ-МС) было зафиксировано образование ещё одного продукта изомерного соединением **7** и **9**, строение которого, по-видимому, соответствует промежуточному N-илиду (**8a,b**).

Аналогичная методика для четвертичных солей 2-метил-2,3-дигидро-1H-индено[2,1-с]пиридина (**10 a, b**) привела к образованию производных инде-

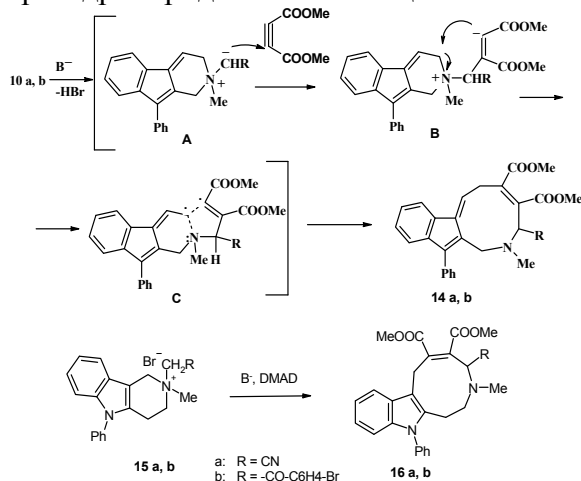


но[2,1-с]азепина (**11 a, b**).

В результате действия на четвертичные соли алкалоида лауданозина (**12 a, b**) гидридом натрия из реакционных смесей с выходами 50% и 32% (соответственно) были выделены тетрагидробензазепины (**13 a, b**), которые имеют элементы структурной аналогии с алкалоидами булгарином и изопавином.



Установлено, что при использовании ацетилендикарбонового эфира (АДКЭ) в качестве электрофильной ловушки промежуточного N-илида происходит переключение [1,2]-сигматропного сдвига на [1,4]-сдвиг, что приводит к неизвестному ранее типу каскадного превращения тетрагидропиридинового кольца в частично



гидрированный девятичленный азацикл. Использование этого метода позволило получить первые представители тетрагидроиндено[2,1-с]азонинов (**14 a, b**) и азонино[4,5-б]индолов (**16a,b**).

Литература:

1. С. А. Солдатова, С. В. Акбулатов, Г. С. Гимранова, Ю. О. Рудаков, К. Б. Полянский, А. Т. Солдатенков, ХГС, №5, 790-791, (2005).
2. А. Т. Солдатенков, С.В. Волков, С.А. Солдатова, ХГС, 613, (2007).
3. Г. С. Гимранова, С. А. Солдатова, Е. Г. Прокудина, А. Т. Солдатенков, К. Б. Полянский, ЖОрХ, т. 44, №9, 1416-1417, (2008).

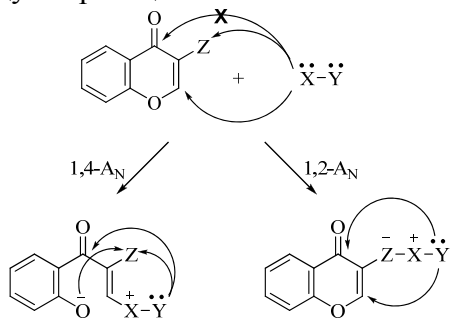
Реакции 3-замещенных хромонов с динуклеофилами: структурная ревизия и новые данные

Сосновских В.Я.,^a Мошкин В.С.,^a Кодесс М.И.^b

^aУральский государственный университет им. А.М. Горького, пр. Ленина 51,
620083 Екатеринбург, Россия; e-mail Vyacheslav.Sosnovskikh@usu.ru

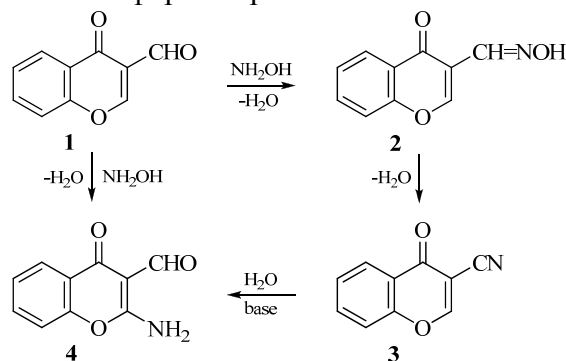
^bИнститут органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, ул. Софьи Ковалевской 20,
620041 Екатеринбург, Россия

Хромоны с электроноакцепторными заместителями в положении 3 (Z = CHO, CN, COR) можно рассматривать в качестве геминально активированных алкенов с тремя электрофильными центрами (C-2, C-4, 3-Z) и хорошей уходящей группой при C-2. Из трех возможных направлений нуклеофильной атаки в этом ряду соединений обычно реализуются два: 1,4- A_N по C-2 или 1,2- A_N по 3-Z. В случае динуклеофила X-Y и 1,4-атаки, которая чаще всего сопровождается раскрытием пиранового цикла, в процессе рециклизации фенолят-анион конкурирует за группу Z со вторым нуклеофильным центром Y, имеющим выбор между C=O и Z группами. При 1,2-атаке за счет Y способность к внутримолекулярным циклизациям по атомам C-2 и C-4 сохраняется, а сопоставимая нуклеофильность X и Y еще более усложняет картину. Все это существенно затрудняет установление места первоначальной атаки и направления последующей рециклизации, что ведет иногда к ошибочным выводам о строении конечного продукта реакции.

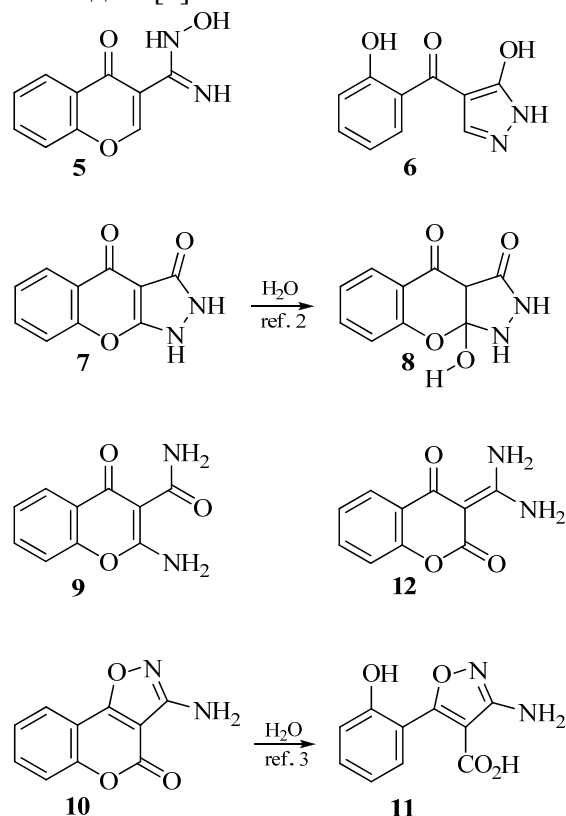


Химия 3-замещенных хромонов получила интенсивное развитие с середины 1970-х годов сразу после того, как был предложен простой метод синтеза 3-формилхромона **1** из 2-гидроксиацетофенона по Вильсмайеру-Хааку. Обработка **1** гидроксиламином

через стадию образования хромон-3-оксима **2** ведет к получению 3-цианохромона **3**, который в основных условиях легко трансформируется в 2-амино-3-формилхромон **4**.

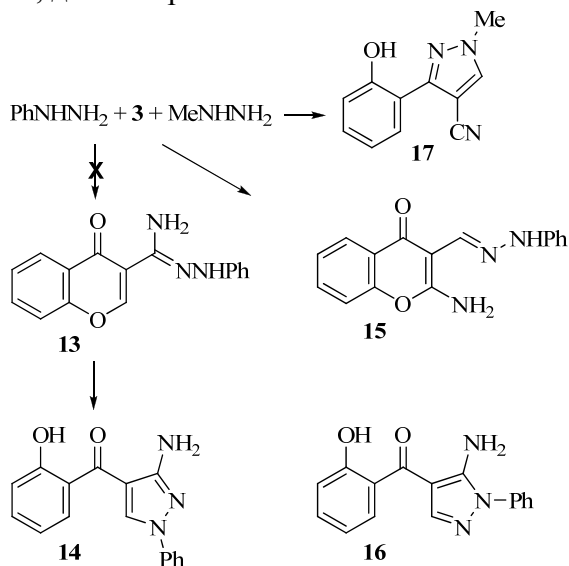


Ранее [1,2] для продуктов взаимодействия хромонов **1–4** с гидроксиламином были предложены структуры **5–9**, из которых в ходе повторного исследования мы подтвердили только структуру аминоамида **9** [3].



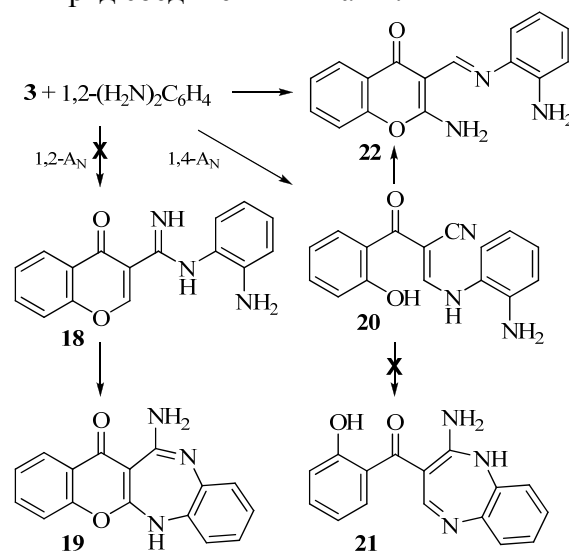
При этом было показано, что реакция **1** с гидроксиламином представляет собой многоступенчатый процесс, в котором вместо **5–7** в качестве выделяемых интермедиатов образуются соединения **9** и **10**, а конечным продуктом является хроман-2,4-дион **12** [3].

В работе [1] реакция **3** с фенилгидразином трактовалась как 1,2-атака по CN группе, ведущая к амидогидразону **13**, из которого при кипячении в этаноле образуется 3-аминопиразол **14**. Нами установлено, что эта реакция протекает как 1,4-присоединение и в зависимости от условий дает гидразон **15** или 5-аминопиразол **16**, строение которого строго доказано с помощью 2D HSQC и HMBC спектров. Интересно, что метилгидразин реагирует с **3** совершенно иначе, давая пиразол **17**.



Сведения о реакции 3-цианохромона **3** с *o*-фенилендиамином весьма противоречивы. Авторы работы [4] полагали, что взаимодействие идет по циано группе через аддукт **18**, который далее циклизуется и окисляется кислородом воздуха в конденсированный бензодиазепин **19**. Ризитано с сотр. [5] повторно исследовали эту реакцию и приписали первона-

чальному аддукту строение **20**, из которого, как они полагали, при кипячении в этаноле образуется бензодиазепин **21**. Однако, по нашим данным, продукты **19** и **21** на самом деле имеют строение 2-аминохромон-3-имина **22**, т.е. интермедиат **20** циклизуется путем присоединения по CN группе фенольного гидроксила, а не аминогруппы. Следует отметить, что *o*-фенилендиамин в реакции с **3** ведет себя аналогично 4-замещенным анилинам и алифатическим аминам, на основе которых нами был получен широкий ряд соединений типа **22**.



Литература

1. C.K. Ghosh, D.K. SinhaRoy, K.K. Mukhopadhyay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1979, 1964.
2. W. Basiński, Z. Jerzmanowska, *Polish J. Chem.*, 1983, **57**, 471.
3. V.Ya. Sosnovskikh, V.S. Moshkin, M.I. Kodess, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 6856.
4. C.K. Ghosh, N. Tewari, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 1964.
5. F. Risitano, G. Grassi, F. Foti, *J. Heterocycl. Chem.*, 2001, **38**, 1083.

Синтез и биологические свойства сульфаниламидных производных пиридоксина

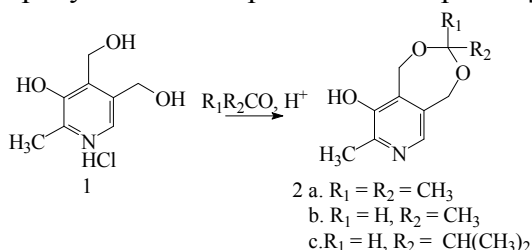
Стрельник А.Д., Никитина Е.В., Гарипов М.Р., Климовицкий Е.Н.,
Штырлин Ю.Г.

Казанский государственный университет им. В.И. Ульянова-Ленина, ул. Кремлевская, д.18,
Казань, 420008, Россия e-mail: alexstrelnik@rambler.ru

Направленный поиск биологически активных соединений, разработка новых лекарственных препаратов и аналогов известных, при предъявлении жестких требований к эффективности и токсичности, является одной из актуальных задач химиков-синтетиков. При этом значительное внимание уделяется проблеме эффективного транспорта лекарственных препаратов через мембрану клетки с последующим высвобождением активного начала.

В нашей работе проведен синтез производных пиридоксина с сульфаниламидом и исследованы их антибактериальные свойства. В качестве активной группы был использован стрептоцид, производные которого обладают широким спектром биологической активности, важнейшими из которой являются их антибактериальные свойства [1-3]. Отдельный интерес представляло получение производных сульфаниловой кислоты, которая в опытах *in vitro* проявляет высокую активность, но из-за высокой гидрофильности и, следовательно, худшей проницаемости через клеточную мембрану, в опытах *in vivo* уступает сульфаниламиду [4].

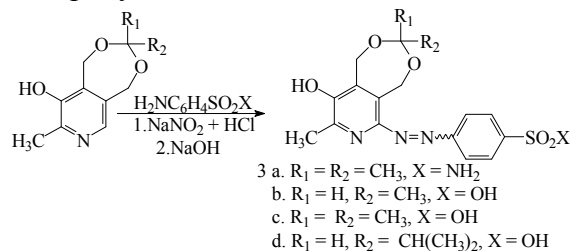
Синтез ацеталей **2a,b** был проведен прямым взаимодействием большого мольного избытка карбонильного соединения с пиридоксин гидрохлоридом в присутствии хлористого водорода [5].



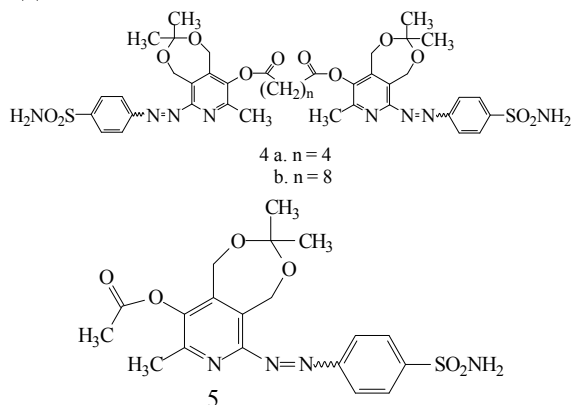
Соединение **2c** было получено конденсацией в осушенном над молекуляр-

ными ситами ДМСО [6].

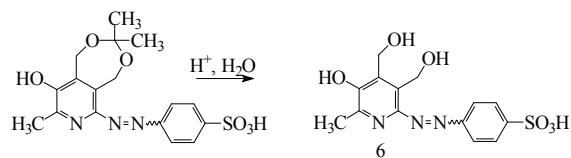
Реакции азосочетания были проведены по стандартным методикам [7] с практически количественными выходами продуктов.



Для изучения влияния липофильности на антибактериальные свойства были получены сложные эфиры уксусной, адипиновой и себаценовой кислот соединения **3a**.



Для оценки влияния ацетального фрагмента на антибактериальные свойства было проведено снятие ацетонидной защиты.



Антибактериальная активность полученных соединений была исследована на штаммах микроорганизмов в жидкой среде. В качестве реперных соединений были использованы стрептоцид **7**, сульфаниловая кислота **8** и цефазолин **9**. Результаты приведены в **таблицах 1 и 2**.

Таблица 1. Процент ингибирования роста бактерий после 6 ч. культивирования

Образец 0,01мг/мл	<i>P. vulgaris</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
3a	26±4	9±5	31±3	18±7
3b	7±4	17±2	4±2	3±2
3c	50±6	62±4	32±6	93±5
3d	9±3	-3±2	-3±2	-4±2
4a	40±2	33±4	37±7	29±4
4b	33±4	30±5	28±5	21±5
5	30±3	28±6	33±4	22±4
6	32±2	39±3	34±7	17±6
7	29±4	32±5	35±5	21±6
8	10±3	6±3	13±5	19±4
9	52±5	47±6	54±7	54±7

Таблица 2. Процент ингибирования роста бактерий после 12 ч культивирования

Образец 0,01мг/мл	<i>P. vulgaris</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
3a	57±6	76±6	61±6	41±5
3b	8±2	15±4	5±1	4±3
3c	35±4	51±7	23±7	85±6
3d	10±4	1±2	2±2	-2±1
4a	50±6	79±6	56±4	31±6
4b	47±5	74±4	51±7	44±4
5	54±4	77±7	54±7	40±3
6	51±3	76±7	54±6	38±4
7	59±6	86±3	52±4	35±7
8	11±5	7±4	12±3	12±4
9	88±4	62±6	89±5	93±5

Результаты биологических испытаний показали, что полученные соединения обладают высокой антибактериальной активностью уже при концентрации 0,01мг/мл. Бактериостатические свойства полученных соединений оказались на уровне стрептоцида при концентрации активного фрагмента в 2-2.5 раза ниже.

Следует отметить высокую активность некоторых производных сульфаниловой кислоты, практически не проявляющей антибактериальных свойств. Так производные ацеталей **3b,d** обладают низкой активностью, соединение **6** подавляет рост бактерий на уровне стрептоцида, а соединение **3c** – не уступает, а в некоторых случаях значительно превосходит известный антибиотик цефазолин.

Литература

1. Zoni F., Vicini P., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 331, 219–223 (1998).
2. Maren T.H. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 16, 309–327 (1976).
3. Supuran C.T., Scozzafava A., Jurca B.C., Iiies M.A., Eur I., *J. Med. Chem.*, 33, 83–93 (1998).
4. Hwang. S. Y., Berges D.A., Taggart J.J., Gilvarg C., *J. Med. Chem.*, 32, 694-698 (1989).
5. Korytnyk W., *J. Org. Chem.*, 27, 3724-3726 (1962).
6. Петухов А.С., *дисс... канд. хим. наук.*, Казань, (2004).
7. Katritzky A.R., Kucharska H.Z., Tucker M.J., Wuest H.M., *J. Med. Chem.*, 9, 620-622 (1966).

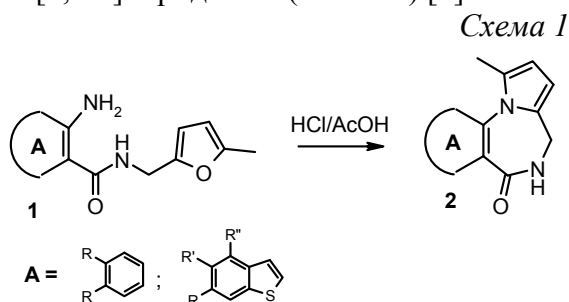
Синтез новых конденсированных азотсодержащих гетероциклов на основе орто-аминоарил(гетарил)карбоксамидов

Строганова Т.А., Василин В.К., Каклюгина Т.Я., Крапивин Г.Д.

Кубанский государственный технологический университет, ул. Московская, 2,
Краснодар, 350072, Россия e-mail stroganova@mail.ru

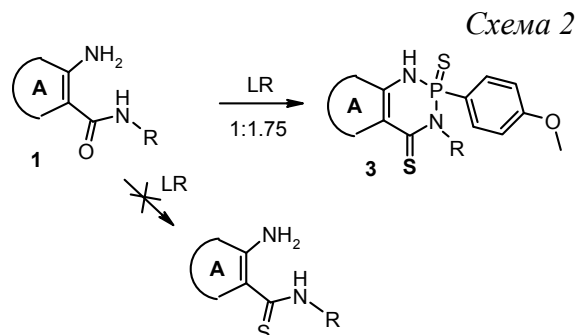
орто-Аминоарил(гетарил)карбоксамиды (аминоамиды) представляют собой удобные объекты для проведения разнообразных внутри- и межмолекулярных циклизаций, приводящих к формированию аннелированных гетероциклических систем. На основе аминоамидов ароматических и гетероароматических кислот получены многочисленные полициклические производные пиримидинов [1], триазинов [2], диазепинонов [3].

В рамках исследования синтетических возможностей аминоамидов нами разработан новый подход к синтезу производных пирролодизаепина **2** на основе катализируемой кислотами рециклизации фуранового кольца в N-фурфуриламидах антралиновых кислот и кислот ряда тиено[2,3-*b*]пиридина **1** (Схема 1) [4].



В докладе будут представлены результаты, полученные при изучении влияния строения исходных аминоамидов и условий проведения процесса на направление протекания реакции и состав образующихся продуктов.

Установлено, что при попытке синтеза аминоктиоамидов взаимодействием амидов **1** с реагентом Лавессона происходит межмолекулярная циклизация, приводящая к образованию новой конденсированной системы – диазафосфинантион сульфида **3** (Схема 2).



Найдено, что при проведении реакции с избытком реагента Лавессона происходит формирование диазафосфинанового кольца и замена кислорода амидной группы на атом серы, тогда как использование эквимольных количеств реагентов приводит только к циклизации.

Литература

1. Е.А. Кайгородова, В.К. Василин, А.А. Осипова, М.М. Липунов, Г.Д. Крапивин *Изв. Вузов. Химия и хим. технология*, 47(4), 144 (2004).
2. R. R. Webb, P. L. Barker, M. Baier, M. E. Reynolds, K. D. Robarge, B. K. Blackburn, M. H. Tkchler, K.J. Weese, *Tetrahedron Lett*, 35(14), 2113 (1994).
3. А.Е. Федоров, Fedorov, А.М. Шестопалов, П.А. Беляков, *Известия РАН, Серия хим.*, 10, 2081 (2003).
4. Т.А. Stroganova, A.V. Butin, V.K. Vasilin, T.A. Nevolina, G.D. Krapivin, *Synlett*, 7, 1106 (2007).

Порфиразины с аннелированными 5-членными гетероциклами

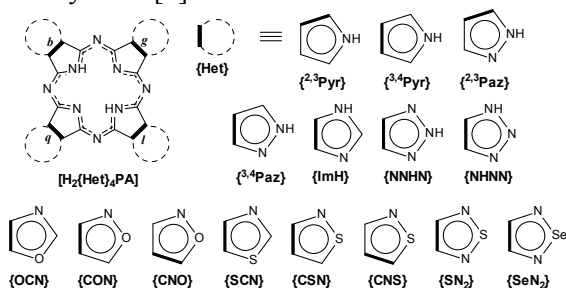
Стужин П.А.,[@] Эрколани К.*

[@]Ивановский государственный химико-технологический университет, пр-т Фридриха Энгельса, 7
Иваново, 153000, Россия, e-mail: stuzhin@isuct.ru

*Universita di Roma "La Sapienza", 00185 Roma, Italia

Порфиразины - один из важнейших классов макрогетероциклических соединений. Наиболее известными и хорошо изученными их представителями являются фталоцианины (тетрабензопорфиразины), их бензогомологи (нафталоцианины) и азааналоги (тетра(пиридо)- и тетра(пиразино)порфиразины).

Доклад посвящен гетероциклическим аналогам фталоцианина - порфиразинам с аннелированными 5-членными ароматическими гетероциклами, которые до последнего времени были мало известны и практически не изучены [1].



Квантово-химические расчёты показали, что природа 5-членного гетероцикла и положение гетероатома (NH, O, S) оказывают существенное влияние на электронное и геометрическое строение порфиразина. В отличие от фталоцианинов и их азааналогов при аннелировании 5-членного гетероцикла существенно возрастает стерическое напряжение вследствие большой величины внешнего угла в месте сочленения двух 5-членных гетероциклов. Это является серьезным фактором, затрудняющим синтез этих порфиразинов классическим методом темплатной циклотетрамеризации соответствующих вицинальных динитрилов. Особенно сильно этот эффект проявляется для порфиразинов с аннелированными 5-членными O- и/или N-гетероциклами (фуран, азолы), которые до сих пор практически не известны. Напряжение снижается при наличии атома S, что позволяет получать 2,3-тиеновые производные с хорошим выходом.

Теплота образования 2,3-аннелированных производных, содержащих гетероатом пиррольного типа по соседству с β -углеродным атомом порфиразинового макроцикла, выше, чем для 3,4-изомеров. Однако, наличие в последних высоколежащей π -МО диенового типа, определяет их высокую реакционную способность и низкую химическую устойчивость. На самом деле порфиразины с четырьмя 3,4-аннелированными 5-членными гетероциклами до последнего времени были неизвестны. Понижение энергии ВЗМО при дополнительном азамещении в гетероцикле позволяет стабилизировать порфиразиновый макроцикл. Так, нами были впервые получены 1,2,5-тиадиазол-аннелированные порфиразины и их Se-аналоги, оказавшиеся очень устойчивыми соединениями [2]. Сильнейший электроноакцепторный эффект 1,2,5-тиа(селена)диазольных фрагментов определяет очень низкие потенциалы восстановления порфиразинового макроцикла, а их межмолекулярные взаимодействия уникальную кристаллическую упаковку, что позволяет рассматривать эти порфиразины в качестве перспективных новых материалов. Показано, что 1,2,5-селенадиазолопорфиразины являются прекурсорами малоустойчивых вицинальных аминопорфиразинов, что важно в синтетическом плане.

В докладе также обсуждаются данные теоретического и экспериментального исследования кислотно-основных свойств порфиразинов с аннелированными гетероциклами.

Литература

1. P.A. Stuzhin, C. Ercolani, Porphyrazines with Annulated Heterocycles, in *The Porphyrin Handbook*, (Eds: K.M. Kadish, K.M. Smith, R. Guilard), Academic Press, Amsterdam, **2003**, Vol. 15, pp. 263-364.
2. Donzello M. P., Ercolani C., Stuzhin P. A., *Coord. Chem. Rev.*, 1530 (2006).

Гетероциклические соединения на основе индол-3-карбальдегидов

Суздаев К.Ф.¹, Карцев В.Г.², Денькина С.В.¹

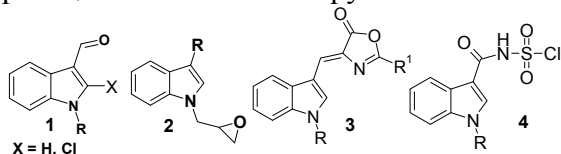
¹НИИ физической и органической химии Южного федерального университета,
просп. Стачки 194/2, Ростов-на-Дону, 344090, Россия

e-mail: konsuz@gmail.com

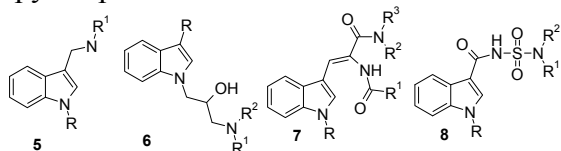
²InterBioScreen Ltd., 119019, Москва, А.я. 128, Россия, e-mail: screen@ibscreen.chg.ru

Перспективными соединениями для получения разнообразных производных индола являются индолальдегиды – благодаря своей доступности и высокой реакционной способности. Для введения химически активных групп и фармакофорных заместителей у индолальдегидов имеются две функции – NH и CHO-группы.

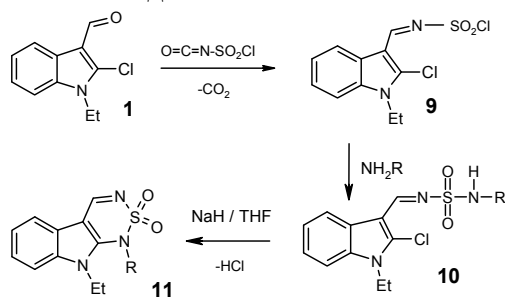
На основе индолальдегидов получены следующие вещества, содержащие реакционноспособные группы:



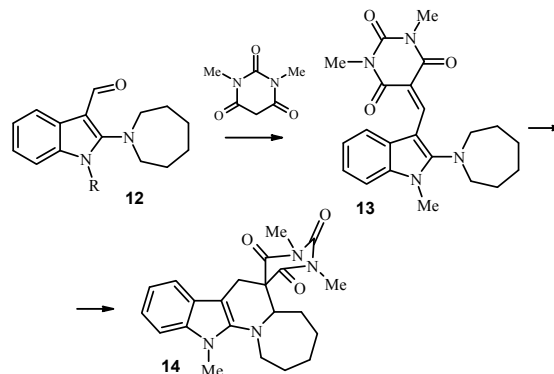
Реакциями соединений **1-4** с азотсодержащими нуклеофилами, синтезированы широкие серии (комбинаторные библиотеки) производных индола **5-8** содержащие различные фармакофорные группировки:



Особое внимание уделяется синтезу новых полигетероциклических соединений на основе индола.



Исходя из альдегидов типа **1** (X=Cl) получена новая гетероциклическая система [1,2,6]тиадиазино[3,4-*b*]индола **11**. Вещества **13**, синтезированные реакцией 2-диалкиламиноиндол-3-карбальдегидов **12** с метиленактивными соединениями, являются подходящими исходными компонентами для проведения циклизации по механизму «*трет*-амино-эффекта» (Т-реакции) с целью синтеза спироциклических конденсированных α -карболинов типа **14**. На схеме показана реакция с участием диметилбарбитуровой кислоты.



Аналогичное превращение осуществлено с кислотой Мельдрума. Строение продуктов и механизм Т-реакции в ряду индола изучены с помощью метода РСА и квантово-механических расчётов на модельных соединениях.

При проведении первичных биологических испытаний обнаружено, что соединения ряда индольных 1,2-аминоспиртов и амидов дегидротриптофанов проявляют антиоксидантную и антиагрегантную активность, а также оказывают местноанестезирующее действие при поверхностной, инфильтрационной, проводниковой и эпидуральной анестезиях.

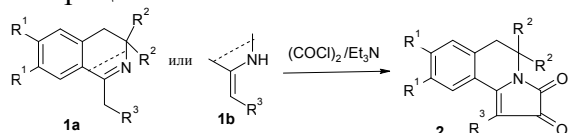
Карбонильные производные 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина в синтезе гетероциклических систем

Сурикова О.В., Михайловский А.Г., Польшгалова Н.Н., Вахрин М.И.

Пермская государственная фармацевтическая академия
614990 Россия, Пермь, ул. Ленина 48, e-mail: perm@pfa.ru

Изохинолины, содержащие гетероциклы в боковой цепи, составляют основу структуры ряда биологически активных веществ. Соединения такого рода находят применение в медицине, среди них известны красители, фотоматериалы, препараты сельского хозяйства.

Целью данной работы является исследование карбонильных производных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина в синтезе гетероциклических систем.

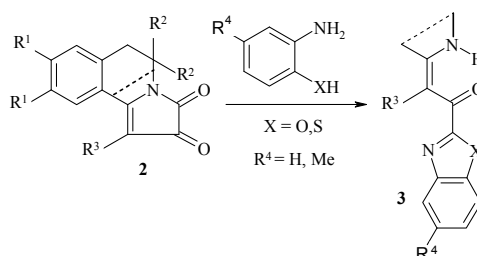


Синтонами с разнообразными возможностями являются диоксопирролины **2** и их производные, получаемые реакцией енаминов **1a,b** с оксалилхлоридом [1]. Реакция протекает с одинаково хорошими выходами как с енаминами "азометиновой" структуры типа **1a**, так и с соединениями, в молекулах которых форма енамина уже фиксирована (енаминокетоны, енаминоэфиры, енаминоамиды формулы **1b**).

Благодаря разнообразию исходных енаминов мы могли целенаправленно варьировать структуру соединений **2**. В представленных схемах $R^1=H$, MeO ; $R^2+R^2=2Me$, $Me+Et$, $(CH_2)_4$ и др.; $R^3=H$, Alk , Ar , $C(O)Ar$, CO_2Et , $C(O)N=$ и др. Одним из возможных путей синтеза новых гетероциклических систем могут быть реакции полученных диоксопирролинов с бинуклеофилами.

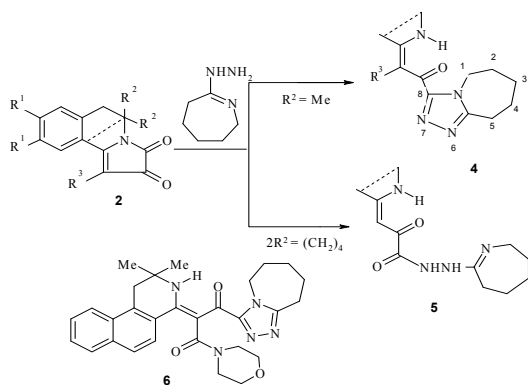
Исследования показали, что при кратковременном кипячении веществ **2** в бензоле или изопропанол с о-аминофенолом и 2-амино-4-метилфенолом происходит раскрытие диоксопирролинового цикла с образованием соответствующих производных бензоксазола **3** ($X=O$) [2]. При использовании в качестве бинуклеофила о-

аминотиофенола реакция протекает в среде уксусной кислоты или в присутствии каталитического количества *n*-TsOH и приводит к производным бензотиазола **3** ($X=S$).

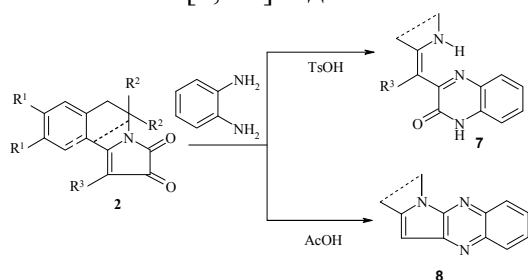


При взаимодействии соединений общей формулы **2** с гидразином капролактама также имеет место раскрытие диоксопирролинового цикла с образованием бициклической системы 1,2,4-триазоло[4,5-*a*]азепана **4** [3].

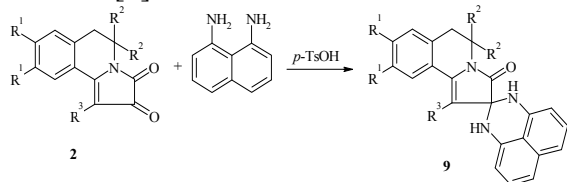
Следует отметить, что при использовании в этой реакции в качестве исходных реагентов амида ($R^3=CON=$) или сложного эфира ($R^3=CO_2Et$) реакция протекает аналогично. В последнем случае гидразидин капролактама не затрагивает сложноэфирную группу, сохранение которой дает потенциальные возможности для дальнейших химических превращений. При наличии в структуре исходного дикарбонильного соединения спиро-циклопентильного заместителя в положении **3** изохинолинового цикла аннелирования триазольного цикла не наблюдается, а образуется соединение **5**, что может быть объяснено большим объемом циклопентильного заместителя по сравнению с метильными группами. В то же время объемистая структура бензо[*f*]изохинолина не является препятствием для аннелирования триазольного цикла при образовании морфолида **6**.



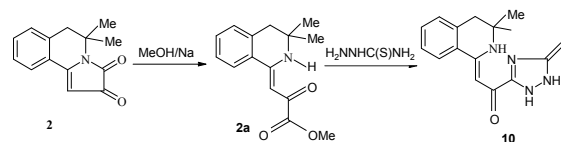
Взаимодействие соединений **2** с *o*-фенилендиаминном является примером того, как структура продуктов реакции зависит от условий ее проведения. Так, при кипячении соединений **2** с *o*-фенилендиаминном в спирте или бензоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты образуются производные хиноксалона **7** [4]. Иначе протекает эта реакция при кипячении в ледяной уксусной кислоте: в этом случае образуются производные хиноксалино[2,3-*b*]индолизина **8**.



В качестве бинуклеофила был также изучен 1,8-нафтилендиамин. Исследования показали, что в условиях кислотного катализа действием *n*-толуолсульфокислоты в этой реакции образуются спиропроизводные перимидина **9** [5].



Енаминокетозфиры ряда 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина получены реакцией диоксопирролинов **2** в среде спирта в присутствии соответствующего алкоголята натрия. При кипячении соединения **2a** с тиосемикарбазидом в среде ледяной уксусной кислоты образуется система триазола (соединение **10**).



Структура синтезированных веществ доказана данными спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, и данными РСА. Полученные производные изохинолина можно рассматривать в качестве потенциальных биологически активных соединений.

Литература

1. Михайловский А.Г., Шкляев В.С. Пирроло[2,1-*a*]изохинолины (обзор). // *ХГС* – 1997. – №3. – С.29.
2. Сурикова О.В., Михайловский А.Г., Польшгалова Н.Н., Нейфельд П.Г., Вахрин М.И., Синтез производных 3,3-диметил-1-[метилен-(2'-бензоксазолокарбонил)]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. // *ЖОрХ*. – 2007. – Т.43. Вып.9, С.1416.
3. Сурикова О.В., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. Гетероциклизация гидразидина капролактама действием 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолинов // *ХГС* – 2008. – №2. – С.298.
4. Сурикова О.В., Алиев З.Г., Польшгалова Н.Н., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. Синтез изохинолиновых производных 2-хиноксалона реакцией 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолинов с *o*-фенилендиаминном. // *ЖОрХ*. – 2008. – Т.44. Вып.6, С.909.
5. Сурикова О.В., Алиев З.Г., Михайловский А.Г. Синтез 2-спиро-(1,2-дигидро-перимидил-2)-5,5-диалкил-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-3-онов // *ХГС* – 2008. – №12. – С.1849.

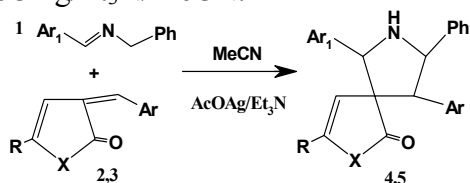
Взаимодействие 3-арилметилден-3Н-пиррол(фуран)-2-онов с основаниями Шиффа

Транковский А.Б., Камнева И.Е., Егорова А.Ю.

ГОУ ВПО Саратовский Государственный Университет им. Н.Г. Чернышевского
410012 г. Саратов ул. Астраханская, 83, Россия
e-mail: trankovsky@rambler.ru

Азометины с α -алкильными заместителями содержащие по крайней мере один свободный α -водородный атом, проявляют особую реакционную способность по отношению к металлорганическим реагентам, вследствие возможности отрыва этого α -водородного атома и образования азааллильного иона.

В качестве 1,3-диполя нами выбран N-бензилиденбензиламин, активированный действием системы $\text{AcOAg}/\text{Et}_3\text{N}/\text{MeCN}$.



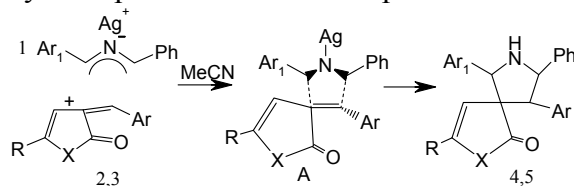
- 1a $\text{Ar}_1 = \text{Ph}$; 1b $\text{Ar}_1 = 2\text{-OH-C}_6\text{H}_4$
2a $\text{X}=\text{O}$ $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$; $\text{Ar} = 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$; 2b $\text{X}=\text{O}$ $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$; $\text{Ar} = 2\text{-OH-C}_6\text{H}_4$;
2c $\text{X}=\text{O}$ $\text{R}=\text{Ph}$; $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; 2d $\text{X}=\text{O}$ $\text{R}=\text{CH}_3$; $\text{Ar} = 2\text{-Py}$;
3a $\text{X}=\text{NH}$ $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$; $\text{Ar} = 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$; 3b $\text{X}=\text{NH}$ $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$; $\text{Ar} = 2\text{-OH-C}_6\text{H}_4$;
3c $\text{X}=\text{NH}$ $\text{R}=\text{Ph}$; $\text{Ar} = 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$;
4a $\text{X}=\text{O}$ $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$; $\text{Ar} = 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$; $\text{Ar}_1 = \text{Ph}$;
4b $\text{X}=\text{O}$ $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$; $\text{Ar} = 2\text{-OH-C}_6\text{H}_4$; $\text{Ar}_1 = \text{Ph}$;
4c $\text{X}=\text{O}$ $\text{R}=\text{Ph}$; $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; $\text{Ar}_1 = \text{Ph}$; 4d $\text{X}=\text{O}$ $\text{R}=\text{CH}_3$; $\text{Ar} = 2\text{-Py}$; $\text{Ar}_1 = \text{Ph}$;
5a $\text{X}=\text{NH}$ $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$; $\text{Ar} = 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$; $\text{Ar}_1 = 2\text{-OH-C}_6\text{H}_4$;
5b $\text{X}=\text{NH}$ $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$; $\text{Ar} = 2\text{-OH-C}_6\text{H}_4$; $\text{Ar}_1 = 2\text{-OH-C}_6\text{H}_4$;
5c $\text{X}=\text{NH}$ $\text{R}=\text{Ph}$; $\text{Ar} = 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$; $\text{Ar}_1 = 2\text{-OH-C}_6\text{H}_4$

Взаимодействие между 3-арилметилден-3Н-пиррол-2-оном и N-бензилиденбензиламином проводилось при эквимольном соотношении реагентов в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 2-3 дней. В качестве катализатора использовался ацетат серебра и триэтиламин, что позволило выделить продукты, которые по данным элементного анализа, ИК- и ЯМР¹H спектроскопии были охарактеризованы как замещенные спиропирролидины 4,5.

Предполагаемую схему реакции можно представить следующим образом:

N-бензилиденбензиламин, имеющий метиленовую группу в α -положении легко депротонируется при действии триэтиламина в ацетонитриле с образованием 2-азааллильного иона, стабилизированного катионом серебра.

Металлорганическое промежуточное соединение благодаря координации с металлом сохраняет исходное пространственное строение, обеспечивая высокую стереоселективность процесса.



В случае использования 2[(бензилиденамино)метил]-фенол выделены соединения 2а-с в виде смеси региоизомеров.

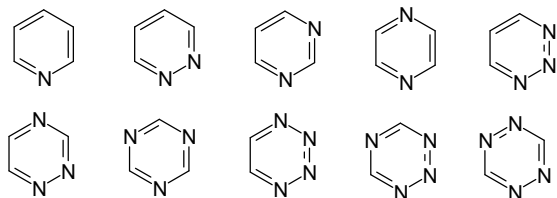
Таким образом, проведенные экспериментальные исследования показали, что взаимодействие 3-арилметилден-3Н-пиррол-2-он и N-бензилиденбензиламин протекает как селективное циклоприсоединение, идущее по одностадийному синхронному механизму через промежуточный эндокомплекс А, с образованием спиропирролидина.

Протолитические равновесия азинов

Трифонов Р.Е.

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)
Московский пр., д.26, Санкт-Петербург, 190013, Россия e-mail: rost_trifonov@rambler.ru

Ароматические шестичленные азот-содержащие гетероциклы – азины – составляют одну из наиболее важных групп гетероциклических соединений. Области применения данных соединений или композиций на их основе чрезвычайно широки: медицина, техника и технология, сельское хозяйство и некоторые другие [1,2]. Эти соединения являются также интересными и показательными моделями для разнообразных физико-химических и теоретических исследований [1-4].



Помимо пиридина и диазинов, известны производные всех изомерных триазинов, причем из простейших незамещенных триазинов в свободном виде не выделен лишь 1,2,3-триазин. Устойчивым изомером тетразина является только 1,2,4,5-тетразин. Шестичленные гетероциклы, максимально насыщенные атомами азота – пентазины и гексазины – в свободном виде не выделены.

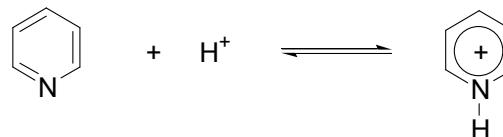
Наличие в азиновой гетероциклической системе атомов азота пиридинового типа определяет ее способность принимать активное участие в процессах переноса протона. Для соединений данного типа возможны равновесия, связанные с обменом протонами между гетероатомами (таутомерия) и присоединение протона с образованием азиниевых ионов (протонизация). При этом возможен либо полный перенос иона водорода к гетероциклу, связанный с образованием ковалентной связи; либо частичный (незавершенный), связанный с образованием различного вида комплексов или ассоциатов с водородной связью.

В зависимости от структуры гетеро-

цикла и природы заместителя в цикле константы основности азинов могут варьировать в пределах десяти и более логарифмических единиц. Многие химические, физико-химические и биологические свойства данных гетероциклов определяются их основностью, которая, в свою очередь, связана с термодинамической стабильностью соответствующих нейтральных и ионизованных форм, их электронной структурой и геометрией. Количественные исследования протолитических равновесий с участием азинов принципиально важны как для прогнозирования их реакционной способности, химических свойств, биологической активности, комплексообразующей способности, так и при исследовании структурных и термодинамических параметров данной группы соединений.

В настоящей работе обобщены количественные данные по протолитическим равновесиям азинов. Нами рассмотрены разнообразные зависимости типа «структура-свойство» и «свойство-свойство». Сделаны выводы о влиянии различных факторов на основность азиновой гетероциклической системы.

Пиридин является достаточно сильным основанием (pK_{BH^+} 5.23), хотя его основность все же заметно ниже основности соответствующих неароматических циклических аминов (пиперидин – pK_{BH^+} 11.2).



При увеличении числа атомов азота в цикле наблюдается значительное понижение основности. При этом принципиально важным является не только количество гетероатомов в цикле, но и их взаимное расположение.

Для большинства азинов величины pK_a , pK_{BH^+} , $pK_{BH_2^+}$, полученные экспери-

ментальным путем, хорошо коррелируют с параметрами, характеризующими основность данных гетероциклов в газовой фазе (*PA*, *PE*, *GB*). Исключение составляют соединения, содержащие в своей структуре заместители, сильно меняющие полярность гетероцикла, а следовательно, характер его сольватации. При оценке азинов как оснований принципиально важно учитывать ароматичность нейтральных и ионизированных форм. Для случаев, когда при протонировании происходит существенное понижение ароматичности, характерна очень слабая основность цикла.

Литература

1. Kleemann A., Engel J., Kutscher B., Reichert D., *Pharmaceutical Substances*. – Stuttgart, N.Y.: Thieme, 1999.
2. Hansch C., Hoekman D., Gao H. *Chem. Rev.*, 96(3), 1045 (1996).
3. Elguero J., Katritzky A.R., Denisko O.V., *Adv. Heterocycl. Chem.*, 76, 1 (2000).
4. Katritzky A. R., Pozharskii A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. 2-nd edition. – Amsterdam Pergamon/Elsevier, 2000.

1-Винилпиррол-бензимидазольные ансамбли

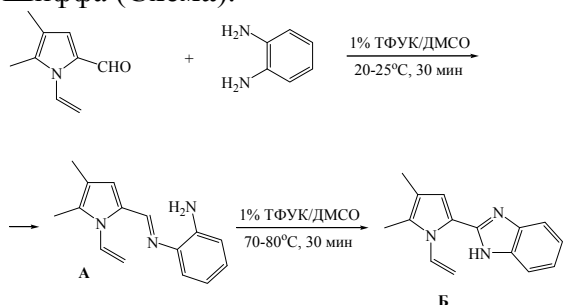
Трофимов Б.А., Михалева А.И., Иванов А.В., Васильцов А.М.,
Скитальцева Е.В.

Иркутский Институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, ул. Фаворского, д.1,
Иркутск, 664033, Россия e-mail: ivanov@irioch.irk.ru

Функционализированные пиррол-бензимидазольные ансамбли интересны для применения в биохимии и медицине в качестве искусственных регуляторов генов, ингибиторов, антиоксидантов, противовирусных и противоопухолевых препаратов, а также в фотохимии для генерации второй гармоники и получения красителей с высокой фотостабильностью [1].

В последние годы среди соединений пиррольного ряда все большее распространение получают 1-винилпирролы, легко получаемые в одну стадию из кетоксимов и ацетилена (реакция Трофимова) [2]. Недавно нами [3,4] разработан общий метод синтеза ранее неизвестных 1-винилпиррол-2-карбальдегидов – перспективных пиррольных синтонов и строительных блоков.

В данной работе мы сообщаем о синтезе ранее неизвестного класса гетероциклических соединений – 1-винилпирролил бензимидазолов взаимодействием 1-винилпиррол-2-карбальдегидов с *o*-фенилендиамином. Реакция осуществлена в две стадии, через промежуточные монооснования Шиффа (**Схема**).



В реакцию были вовлечены 1-винилпиррол-2-карбальдегиды, содержащие заместители различной природы (**таблица 1**)

Таблица 1. Синтез монооснований Шиффа и 2-(1-винилпиррол-2-ил)бензимидазолов

А	Выход, %	Б	Выход, %
	100		58
	100		41
	97		84
	96		82
	100		71
	95		62

Промежуточные монооснования Шиффа синтезированы при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств трифторуксусной кислоты (ТФУК) с выходами 95-100 %. По данным мониторинга (ЯМР ¹H) 1-винилпиррол-2-карбальдегид расходуется полностью уже через 15-30 мин после начала реакции, а в отсутствие кислоты за 20 часов его конверсия не превышает 1% (ГЖХ).

1-Винилпиррол-бензимидазольные ансамбли получены при нагревании (70-80 °С, 30 мин) соответствующих монооснований Шиффа в ДМСО.

Нами была осуществлена попытка одnoreакторного синтеза 2-(1-винилпиррол-2-ил)бензимидазолов не-

посредственно из 1-винилпиррол-2-карбальдегидов и *о*-фенилендиамин. Однако, при нагревании (70-80 °С) смеси реагентов в ДМСО в присутствии ТФУК реакция вследствие ингибирующего действия выделяющейся воды останавливалась при достижении конверсии промежуточного основания Шиффа ~50% (ЯМР ¹H), которая в дальнейшем не изменялась даже при нагревании до 130 °С.

На примере 1-винил-5-фенилпиррол-2-карбальдегида и *о*-фенилендиамин показана возможность синтеза 2-(1-винилпиррол-2-ил)бензимидазолов в однореакторном исполнении с отгонкой азеотропа воды и бензола (80 °С, 30 мин). В этом случае 2-(1-винил-5-фенилпиррол-2-ил)бензимидазол получен с выходом 76%.

Структура синтезированных соединений доказана методами ИК, ЯМР (¹H, ¹³C), и элементным анализом. В ИК-спектрах оснований Шиффа присутствует характерный дублет полос поглощения NH₂ группы (3435-3427 см⁻¹), синглет C=N и дублет C=C связей (1616-1643 см⁻¹). В ИК-спектрах бензимидазолов наблюдается уширенный синглет, соответствующий колебаниям связи N-H (3435-3427 см⁻¹) и дублет C=C связей

(1627-1642 см⁻¹). Сигналы C=N групп в спектрах ¹³C наблюдаются в области 146-149 м.д. Все полученные 2-(1-винилпиррол-2-ил)бензимидазолы **Б** интенсивно флуоресцируют (λ_{max} 343-417 нм, Стоксов сдвиг 31-84 нм).

Таким образом, синтезирован ряд 1-винилпиррол-бензимидазольных ансамблей – перспективных соединений для дизайна высокотехнологичных материалов.

Литература

1. а) Starčević K., Kralj M., Ester K., Sabol I., Grce M., Pavelić K., Karminski-Zamola G., *Bioorg. Med Chem.*, 15, 4419 (2007); б) Batista R. M. F., Costa S. P. G., Belsley M., Raposo M. M. M. *Tetrahedron*, 63, 9842 (2007)
2. Трофимов Б.А., Михалева А.И., *N-Винилпирролы*, Наука, Новосибирск (1984).
3. Mikhaleva A.I., Zaitsev A.B., Ivanov A.V., Schmidt E.Yu., Vasil'tsov A.M., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.*, 47, 3693 (2006).
4. Mikhaleva A.I., Ivanov A.V., Skital'tseva E.V., Ushakov I.A., Vasil'tsov A.M., Trofimov B.A., *Synthesis*, 587 (2009).

Взаимодействие донорно-акцепторных циклопропанов с производными фурана

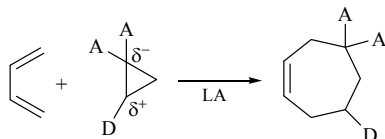
Трушков И.В., Чагаровский А.О., Иванова О.А., Будынина Е.М.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, Ленинские горы 1-3, Москва, 119991, Россия e-mail trush@org.chem.msu.ru

Селективная каталитическая активация С-С σ -связи является одним из наиболее многообещающих и актуальных направлений в современном органическом синтезе. Высокая реакционная способность донорно-акцепторных циклопропанов (ДАЦ) связана с электронными эффектами донорных и акцепторных заместителей, находящихся в вицинальных положениях циклопропана и поляризующих его С-С связь по принципу «push-pull» взаимодействия.

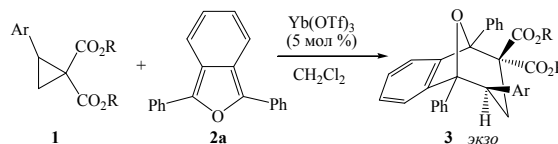
ДАЦ, обладая амбифильным характером, способны вступать во взаимодействие как с нуклеофилами, так и с электрофилами, однако наиболее важное синтетическое применение ДАЦ связано с их способностью вступать в реакции циклоприсоединения с непредельными соединениями с образованием пяти- и шестичленных карбо- и гетероциклических соединений [1-4].

Недавно мы впервые показали, что ДАЦ могут выступать в качестве диенофилов в реакциях с 1,3-диенами, что открывает новый путь к синтезу семичленных циклов [3,4]. Этот процесс, который можно рассматривать как [4+3]-циклоприсоединение, является аналогом классической реакции Дильса-Альдера.



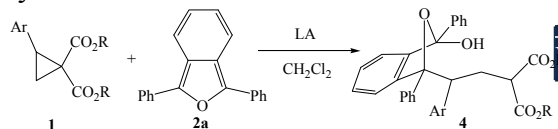
A = электроно-акцепторная группа
D = электроно-донорная групп

Мы обнаружили, что взаимодействие арилдикарбоэтоксциклопропанов **1** с 1,3-дифенилизобензофураном **2a** в присутствии $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ протекает с образованием [4+3]-адуктов в виде смеси двух изомеров **3** с преобладанием экзо-изомера [3].



К настоящему времени это единственный пример реакции ДАЦ с производными фурана, поэтому представлялось интересным подробно изучить реакции фурана и его производных с ДАЦ с целью выявления зависимости направления этих реакций от свойств заместителей в фурановом цикле и циклопропане, катализатора и условий реакции.

Мы изучили взаимодействие арилциклопропанов с акцепторными заместителями **1** с дифенилизобензофураном **2a**, используя в качестве катализаторов ряд различных кислот Льюиса. Оказалось, что эта реакция протекает с образованием продуктов [4+3]-циклоприсоединения и при использовании $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, при этом в реакцию был успешно вовлечен ряд циклопропанов, содержащих циано-, нитро- и сложноэфирные группы. Однако при использовании в качестве катализатора более сильных кислот Льюиса, таких как SnCl_4 , TiCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TMSOTf , вместо ожидаемых продуктов [4+3]-циклоприсоединения образуются циклические полуацетали **4**.

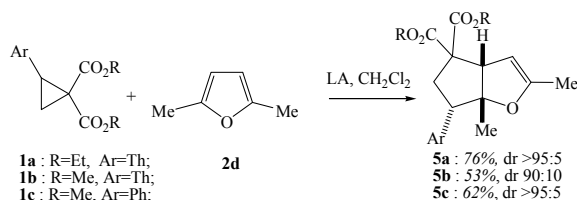


Строение более простых фуранов, таких как незамещенный фуран (**2b**), 2-метилфуран (**2c**), 2,5-диметилфуран (**2d**), 2,5-дифенилфуран (**2e**), бензофуран (**2f**), в отличие от ДФИБФ **2a**, позволяет им вступать в реакции как 1,4-, так и 1,2-

присоединения, которые могут протекать как конкурирующие процессы.

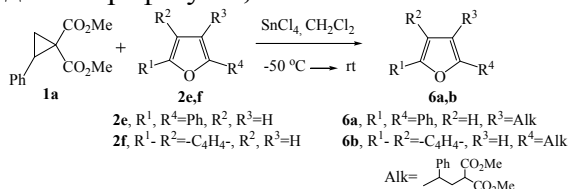
Мы изучили влияние различных заместителей в фурановом кольце на направление реакций производных фурана с ДАЦ.

Нам не удалось выделить идентифицируемых продуктов в реакции ДАЦ с незамещенным фураном (**2b**) вследствие высокой чувствительности **2b** к кислотам. Напротив, при взаимодействии 2,5-диметилфурана (**2d**) с ДАЦ **1a-c** при катализе $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ или SnCl_4 образуются исключительно продукты [3+2]-циклоприсоединения **5a-c**.

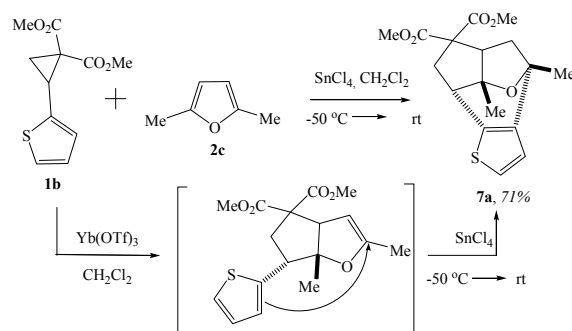


К сожалению, в аналогичной реакции с 2-метилфураном (**2c**) образуется сложная смесь продуктов.

Основным направлением взаимодействия 2,5-дифенилфурана (**2e**) и бензофурана (**2f**) с ДАЦ стало образование продуктов алкилирования **2e,f** по Фриделю-Крафтсу **6a,b**.

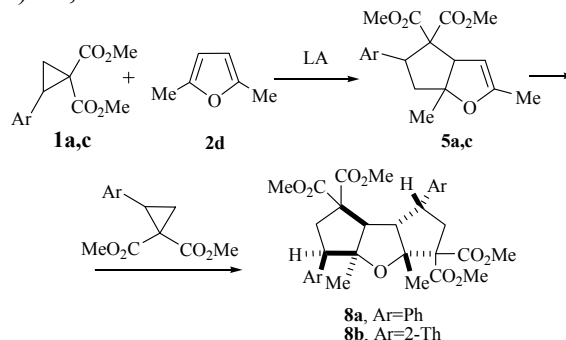


В то же время при исследовании реакции циклопропана **1b** с фураном **2c** в присутствии SnCl_4 мы наблюдали образование необычного тетрациклического соединения **7a** с высоким выходом в виде единственного изомера. Мы предполагаем, что реакция протекает по следующей схеме:



На первой стадии образуется аддукт [3+2]-циклоприсоединения, как и в случае использования в качестве катализатора $\text{Yb}(\text{OTf})_3$. На второй стадии фрагмент винилового эфира как электрофил внутримолекулярно атакует тиофеновый цикл по атому C(3).

Способность фуранов вступать во взаимодействие с двумя молекулами ДАЦ мы продемонстрировали на примере реакций фурана **2d** с избытком циклопропана **1a,c**. Мы нашли, что в этих реакциях с высокими выходами образуются продукты бис(циклоприсоединения) **8a,b**.



Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 09-03-00244-а).

Литература

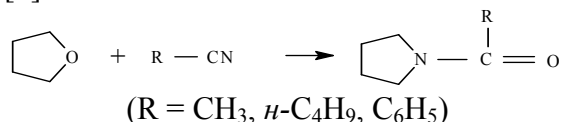
1. H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.*, 103, 1151 (2003).
2. M. Yu, B.L. Pagenkopf, *Tetrahedron*, 61, 321, (2005).
3. O.A. Ivanova, E.M. Budynina, Yu.K. Grishin, I.V. Trushkov, P.V. Verteletskii, *Angew. Chem. Int. Ed.* 47, 1107 (2008).
4. O.A. Ivanova, E.M. Budynina, Yu.K. Grishin, I.V. Trushkov, P.V. Verteletskii *Eur. J. Org. Chem.*, 31, 5329 (2008).

Механизм прямого синтеза N-ацилпирролидинов из тетрагидрофурана и нитрилов на твердых кислотах

Усачев Н.Я., Калинин В.П., Удальцова Е.А., Давыдов С.Ю., Беланова Е.П., Казаков А.В.

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН, Ленинский просп. д. 47, Москва, 119991, Россия, e-mail: ny@server.ioc.ac.ru

Нами установлена возможность прямого синтеза N-ацилпирролидинов из тетрагидрофурана (ТГФ) и нитрилов алифатических и ароматических кислот [1]:



Эта реакция протекает на кислотных цеолитах (катионные модификации жогазита, декатионированные морденит, Beta и пентасилы) при 300-350°C в сверхкритических условиях с выходом N-ацилпирролидинов (АП) 10-40% и селективностью (S) до 80%. Побочные продукты были представлены амидами, N,N-диалкилциклогексиламинами, N-аллил-N-алкиламинами, а также производными пиридина, имидазолина и пиперазина. Следует подчеркнуть, что при 1 атм в паровой фазе АП не образуются. Вероятно, функция сверхкритического флюида заключается в удалении из цеолитных пор продуктов уплотнения, блокирующих активные центры.

Настоящее исследование направлено на выявление механизма синтеза АП и установление факторов, определяющих протекание данного процесса.

При сопоставлении каталитических свойств различных цеолитов показано, что их активность возрастает с увеличением концентрации брэнстедовских центров [2]. По эффективности ионообменные жогазиты находятся в ряду: H_Y > Cu_Y > Co_Y > HCaPЗЭУ > Cr_Y > Mn_Y > Ni_Y > Zn_Y > Cd_Y > Ca_Y > Mg_Y > Sr_Y > Ba_Y. Однако в ряде случаев четкая корреляция между выходом АП и концентрацией H⁺-центров не наблюдается. Это можно отнести к различной природе цеолитных катионов, которые способны взаимодействовать с электронодонор-

ными молекулами субстратов, образуя комплексы RCN-катион.

Известно, что цеолиты способны адсорбировать значительные количества воды. С целью выявления ее роли были испытаны образцы HCaPЗЭУ с различной степенью дегидратации (табл. 1). На необработанном образце, содержащем 25% H₂O, выход N-ацетилпирролидина (АП) превышает 15%. Откачка образца при 20°C существенно замедляет процесс, а с повышением T_{обр.} до 200°C выход АП снижается до 6%. Эти данные подтверждены

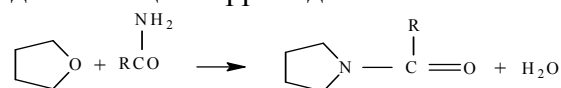
Таблица 1. Влияние T_{обр.} цеолита HCaPЗЭУ (вакуум, 2 ч) на взаимодействие ТГФ с CH₃CN (350°C, 2 ч).

T _{обр.} , °C	Конверсия, %		Выход АП, %	S, %
	ТГФ	CH ₃ CN		
б/о	20,1	24,1	15,4	76,8
20	14,0	10,8	10,6	75,8
100	8,9	9,5	7,8	87,7
200	6,8	8,4	5,6	82,3

результатами опытов с гидрофобным цеолитом H-Beta, который не ускоряет реакцию после вакуумной термообработки. Однако добавление в реакционную смесь H₂O (10% от массы цеолита) повышает выход АП до 12%.

Полученные факты указывают на прямое участие воды в синтезе АП, которые могут быть интерпретированы следующим образом. На первой стадии процесса нитрил гидролизует в амид с участием H⁺-центров: RCN + H₂O → RCONH₂.

На второй стадии амид реагирует с ТГФ, давая N-ацилпирролидин:



В литературе имеется пример [3] синтеза АП из ТГФ и ацетамида при 1 атм на катализаторе TiO₂ при 300°C. Макси-

мальный выход АЦП составил 34% при $S = 76\%$. Авторы [3] отмечают, что избыток ТГФ способствует увеличению выхода АЦП, снижая образование продуктов уплотнения. Нами получено дополнительное подтверждение того, что гидролиз RCN приводит к интермедиатам данного процесса: в выбранных условиях АЦП образуется также при взаимодействии ТГФ с $\text{CH}_3\text{COONH}_4$.

Реакционная способность нитрилов зависит от природы углеводородного радикала (табл. 2). При 350°C этот процесс протекает более интенсивно, чем реакция

Таблица 2. Синтез АП из ТГФ и $\text{C}_4\text{H}_9\text{CN}$ (ВН) или $\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}$ (БН) на кислотных формах фожазита (350°C , 2 ч).

Цеолит (Нитрил)	Конв., %		Выход АП, %	S, %
	ТГФ	RCN		
НУ (ВН)	41,7	48,2	31,4	75,
НСаРЗЭУ(ВН)	27,7	32,7	20,9	75,
НУ (БН)	39,6	49,3	25,1	63,
НСаРЗЭУ (БН)	14,0	15,9	10,5	74,

ТГФ с CH_3CN (табл. 1). Выход целевого продукта при взаимодействии ТГФ и ВН составляет 31,4 и 20,9% при использовании в качестве катализаторов НУ и НСаРЗЭУ соответственно. На тех же катализаторах выход N-бензоилпирролидина был несколько меньше (25,1 и 10,5%), что, вероятно, обусловлено различиями в скоростях гидролиза ВН и БН.

Отметим, что реакция 1,4-диоксана с CH_3CN дает небольшие количества N-ацетилморфолина (~1%). Не исключено, что наряду с этим продуктом образуется также N,N-диацетилпиперазин, но вследствие его прочной адсорбции в каналах цеолитной решетки это вещество не было выделено.

В качестве катализаторов синтеза АП были изучены также другие твердые кислоты на основе простых и сложных оксидов, большинство из которых являются мезопористыми материалами. Оказалось, что Al_2O_3 и SiO_2 практически не ускоряют реакцию. Однако образцы TiO_2 с различной удельной поверхностью ($S_{\text{уд.}}=37,3 - 139 \text{ м}^2/\text{г}$) были достаточно эффективными (табл. 3). Интерес-

но, что влияние воды, добавляемой в реакционную смесь, зависит от величины $S_{\text{уд.}}$ образца. Это свидетельствует о том, что морфология TiO_2 определяет его активность под действием паров H_2O .

Таблица 3. Взаимодействие ТГФ и CH_3CN на оксидных катализаторах. (350°C , 2 ч).

К-р	Конверсия, %		Выход АП, %	S, %
	ТГФ	CH_3CN		
TiO_2	37,1	41,6	22,1	59,6
MoO_3	4,5	4,9	0,8	17,9
Si-Mo-O	19,5	13,3	6,1	31,3
Si-Mo-O + H_2O	25,9	14,4	10,5	40,6
WO_3	0,8	4,9	0,1	12,5
Al-W-O	17,9	18,4	15,9	89,0

Данные для простых и сложных оксидов указывают на взаимодействие компонентов, что приводит к росту их активности (табл. 3). Так, на катализаторе Al-W-O выход АЦП составил 16% при $S=89,0\%$, хотя индивидуальные оксиды Al и W не ускоряли реакцию. По-видимому, в сложных оксидах формируются новые кислотные центры, что может сопровождаться и изменением их адсорбционных характеристик.

Совокупность полученных результатов раскрывает механизм синтеза N-ацилпирролидинов, который включает гидролиз нитрилов и последующее взаимодействие образующихся интермедиатов с ТГФ. Сбалансированность протекания этих стадий обеспечивает применение эффективных кислотных катализаторов и проведение процесса в сверхкритических условиях.

Работа выполнена при поддержке Президиума РАН в рамках Программы фундаментальных исследований

Литература

1. Усачев Н.Я., Калинин В.П., Удальцова Е.А., Давыдов С.Ю., Чижов А.О., *Нефтехимия*, 49(1), 1, (2009).
2. Дж. Рабо (ред.), *Химия цеолитов и катализ на цеолитах*, «Мир», М. 1980, т. 1. С. 147
3. Hargis D.C., Shubkin R.L., *Tetrahedron Letters*, 31(21), 2991 (1990).

Новые подходы к синтезу гетероциклсодержащих подандов и краун-эфиров

Федорова О.В.

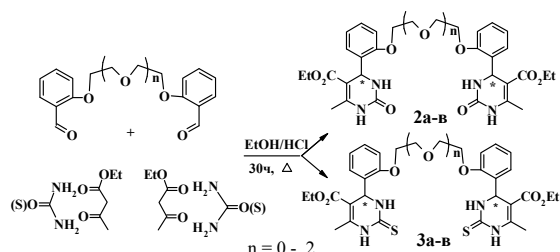
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, ул. Академическая, д.22, Екатеринбург, 620041, Россия e-mail: fedorova@ios.uran.ru

Данная работа посвящена разработке методов синтеза N-гетероциклсодержащих подандов и краун-эфиров. Сочетание оксиэтиленовых фрагментов, повышающих проницаемость через биологические мембраны, с гетероциклическими группами придает этим соединениям новые, ценные свойства. Это путь к созданию ингибиторов ферментов, обеспечивающих как специфичность взаимодействия «рецептор-субстрат», так и адресную доставку субстрата к рецептору, а также лигандов, способных к селективному связыванию катионов или органических молекул (в том числе хиральных).

Разрабатываются подходы, позволяющие создавать азагетероциклы непосредственно на полиэфирной матрице, и формировать при этом хиральные центры.

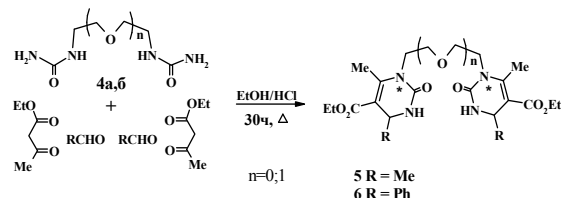
Мультикомпонентный синтез подандов

Впервые для получения N-гетероциклсодержащих подандов была использована методология мультикомпонентного синтеза [1]. Взаимодействием формил-подандов **1** с ацетоуксусным эфиром и (тио)мочевинной получены поданды с фрагментами 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-она **2a-в** и 3,4-дигидро-пиримидин-2-(1H)-тиона **3a-в**.

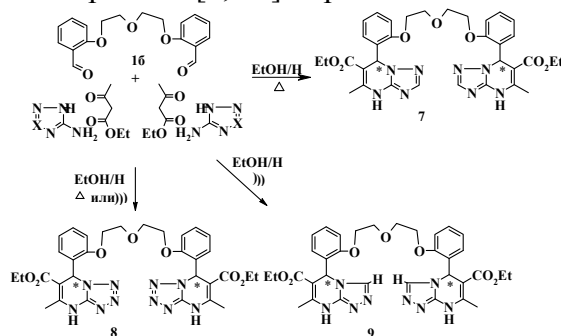


Разработаны методы сонохимической активации этой реакции, которые применимы к синтезу подандов, а также обычных соединений Биджинелли [2]. Дигидропиримидиновые поданды **5,6** получены при использовании уреидо-

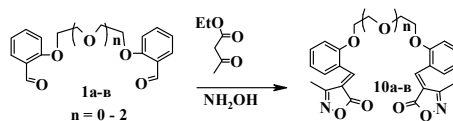
подандов **4a,б** в качестве NH-активного компонента в этой реакции.



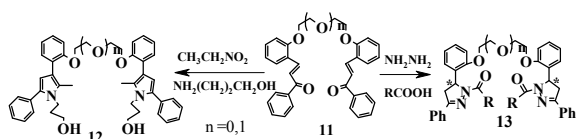
Показано, что аминоазолы могут выступать в качестве изостеров мочевины в реакции Биджинелли [3], что позволило разработать однореакторный метод синтеза замещенных 7-R-6-этоксикарбонил-5-метил-4,7-дигидро-азоло[1,5-a]пиримидинов, а также соответствующих подандов **7, 8**. Разработан сонохимический метод получения 5,8-дигидро-1,2,4-триазоло[4,3-b] пиримидиновых подандов **9**. Показана высокая эффективность микроволнового воздействия в присутствии хлорида меди на синтез подандов с фрагментом 7-R-6-этоксикарбонил-5-метил-4,7-дигидроазоло[1,5-a] пиримидина **7**.



Взаимодействием формил-подандов **1a-в** с ацетоуксусным эфиром и гидросиламином получены поданды **10a-в**, с фрагментом изоксазолон-5.



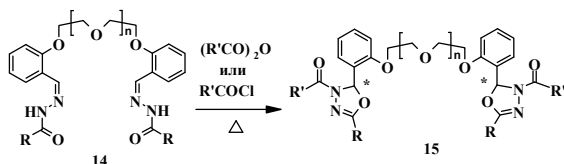
На основе халконо-подандов **11** осуществлен синтез 2-пирролил- и 1-ацил-2-пиразолинил-содержащих подандов **12** и **13**.



$n=0-2$; $R=H, Alk$

Реакции гетероциклизации

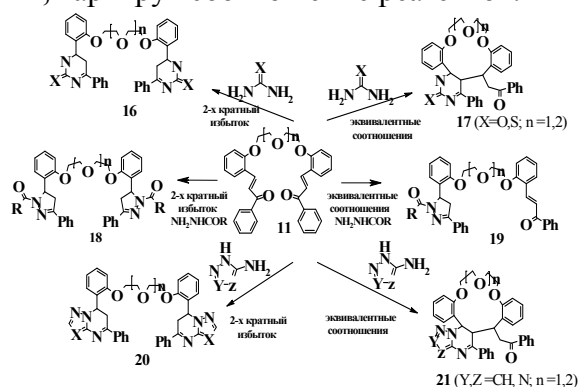
Разработаны методы внутримолекулярной гетероциклизации гидразонных фрагментов гидразоно-подандов **14** и получены соответствующие поданды **15**.



$n=0-2$; $R=Ph, 4-Py$; $R'=CH_3, Ph$

Использование явления различной реакционной способности терминальных групп подандов

Обнаружено явление различной реакционной способности концевых групп халконо-подандов **11**, которое позволяет получать в одну стадию гетероцикло-содержащие поданды или краун-эфиры **16-21**, варьируя соотношение реагентов.



Впервые показано, что наноразмерные оксиды металлов положительно влияют на селективность и стереоселективность реакции Биджинелли.

Среди замещенных азагетероциклов обнаружены соединения с выраженным

противовирусным действием (черная оспа, грипп). Найдены вещества, сочетающие высокую противотуберкулезную активность и специфичность с низкой токсичностью, обладающие высоким терапевтическим эффектом при лечении экспериментального туберкулеза [4,5]. Выявлены соединения обладающие селективностью в процессах переноса катионов $Cu(II)$ $Fe(III)$, а также некоторых аминокислот, через липофильную мембрану.

В результате выполнения этой работы создан синтетический подход к биологически активным соединениям с регулируемой проницаемостью через биологические мембраны.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (гранты № 07-03-96111-урал, 07-03-96113-урал), Президента РФ (Программа поддержки ведущих научных школ, грант НШ 3758.2008.3); а также Президиума РАН (проект «Дизайн новых супрамолекулярных структур содержащих гетероциклические фрагменты»).

Литература

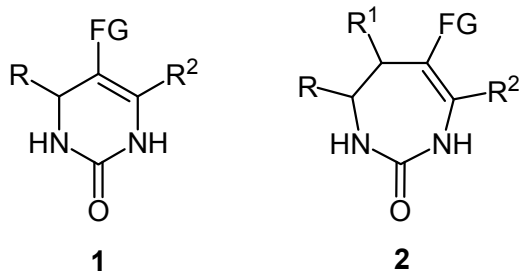
1. M.S. Zhidovinova, O.V. Fedorova, G.L. Rusinov, I.G. Ovchinnikova, *Molecular Diversity*, 323, (6) 2003.
2. О.В. Федорова, М.С. Жидовинова, Г.Л. Русинов, И.Г. Овчинникова. *Изв. АН сер.хим.*, 2389, 11 (2003).
3. М.С. Жидовинова, О.В. Федорова, Г.Л. Русинов, И.Г. Овчинникова. *Изв. АН сер.хим.*, 1677, 8 (2003).
4. О.Н. Чупахин, О.В. Федорова, Г.Л. Русинов, et al. European Patent № 1081131. Bulletin № 10 (2001).
5. Чупахин О.Н., Русинов Г.Л., Федорова О.В. и др. Заявка на патент РФ № 2007123697; решение о выдаче патента от 19.01.2009

Реакции расширения цикла в синтезе функционализированных 1,3-дiazепин-2-онов

Фесенко А.А., Шуталев А.Д.

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В.Ломоносова,
пр. Вернадского, д.86, Москва, 119571, Россия, e-mail shutalev@orc.ru

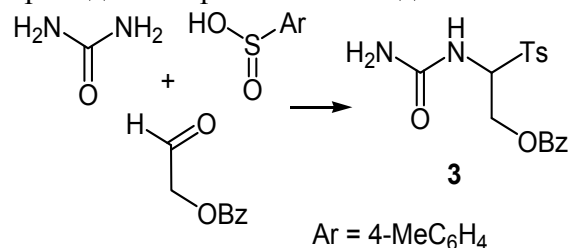
5-Функционально замещенные 2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-дiazепин-2-оны (**2**) являются гомоаналогами 5-функционализированных 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов (**1**). Однако, в то время как методы получения последних достаточно хорошо разработаны [1], diaзепиноны **2** до настоящего времени остаются практически недоступными.



FG = функциональная группа

Единственно известными соединениями типа **2** являются эфиры-2-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,3-diazепин-5-карбоновых кислот (**2** FG = COOR'; R¹ = H; R² = Me, Ph), которые образуются при реакции соответствующих метил- и этил-2-оксо-4-хлорметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилатов (**1** FG = COOR'; R = CH₂Cl; R² = Me, Ph) с некоторыми нуклеофильными реагентами [2-6], протекающей с расширением цикла. Существенным недостатком этого синтеза является невозможность получения исходных 4-хлорметилзамещенных пиримидинов **1** традиционными методами [1], что делает их крайне труднодоступными веществами. Нами предположено, что в качестве исходных соединений в синтезе diaзепинонов **2** могут быть использованы 4-тозилокси- или 4-мезилоксиметилзамещенные пиримидины **1** (R = CH₂OTs, CH₂OMs). В настоящем сообщении излагается разработанный нами общий метод получения указанных соединений, а также их применение в синтезе разнообразных diaзепинонов **2**.

Первым этапом работы явился синтез *N*-[(2-бензоилокси-1-тозил)этил]мочевины (**3**) трехкомпонентной конденсацией мочевины, бензоилоксиэтанала и *n*-толуолсульфиновой кислоты. Реакция протекает в воде при комнатной температуре в течение 24 ч и с выходом 87 % приводит к образованию соединения **3**.

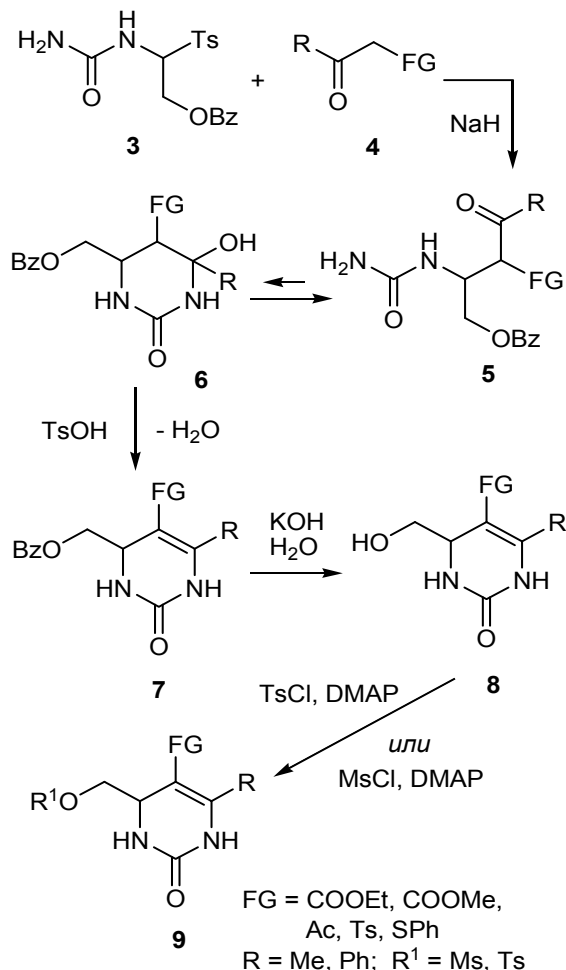


Тозильная группа в мочеине **3** является легко уходящей и замещается при обработке **3** натриевыми енолятами карбонильных соединений **4**, в качестве которых нами использовались β-оксоэфиры (этиловый и метиловый эфиры ацетоуксусной кислоты, этиловый эфир бензоилуксусной кислоты), 1,3-дикетоны (ацетилацетон), α-арил-тиокетоны (фенилтиоацетон, фенилтиоацетофенон), α-арилсульфонилкетоны (тозилацетон, тозилацетофенон). В результате реакции с высокими выходами были получены соединения **5**, существующие предпочтительно в форме оксоалкилмочевин, а не в форме изомерных им 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов **6**.

При кипячении оксоалкилмочевин **5** в спирте или в ацетонитриле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты протекает дегидратация промежуточно получающихся циклических форм **6** с образованием тетрагидропиримидин-2-онов **7** с выходами до 93 %.

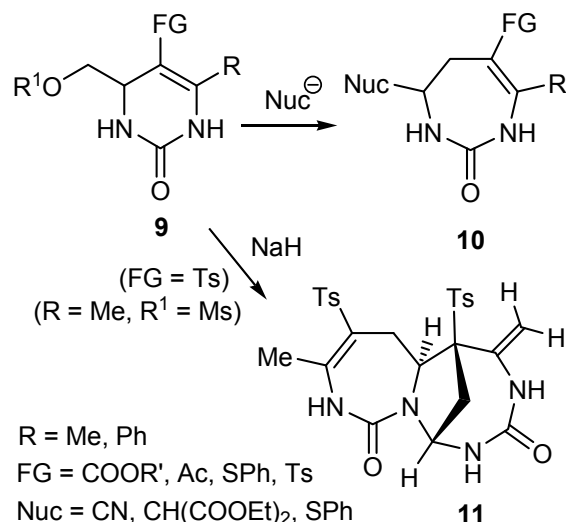
Гидролиз бензоатов **7** легко протекает при комнатной температуре в присутствии КОН или NaOH в водно-спиртовых растворах, в результате чего с выходами до 91 % нами получены 4-гидроксиметилзамещенные тетра-

гидропиримидины **8**. Реакцией последних с мезилхлоридом или тозилхлоридом в присутствии *n*-диметиламинопиридина в хлороформе синтезированы пириимидины **9**, являющиеся ключевыми соединениями для синтеза диазепинов **10**.



Полученные пириимидины **9** имеют все необходимые структурные предпосылки для протекания реакции расширения пириимидинового цикла до 1,3-дiazепинового под действием нуклеофильных реагентов. Нами изучены реакции пириимидинов **9** с такими нуклеофилами, как цианид натрия, натрий-малоновый эфир, фенилтиолят натрия и показано, что продуктами этих реакций являются diaзепиноны **10**.

Выявлена зависимость выхода diaзепинов **10** от условий реакции. Выделены и охарактеризованы некоторые промежуточные и побочные продукты превращения **9** в **10**. Предложена схема протекания этого процесса, хорошо объясняющая найденные закономерности.



В отсутствие внешних нуклеофилов под действием сильных оснований соединения **9** превращаются в трициклические бис-diazепиноны типа **11**.

Литература

1. Kappe C.O. // Acc. Chem. Res. 2000. Vol. 33. P. 879-888.
2. Baldwin J.J., McClure D.E., Claremon D.A. // U.S. Patent 4677102, 1987.
3. Bullock E., Carter R.A., Gregory B., Shields D.C. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972. P. 97-98.
4. Ashby J., Griffiths D. // J. Chem. Soc. Perkin Trans.1. 1975. P. 657-662.
5. Bullock E., Carter R.A., Cochrane R.M., Gregory B., Shields D.C. // Can. J. Chem. 1977. Vol. 55. P. 895-905.
6. Claremon D.A., Rosenthal S.A. // Synthesis. 1986. P. 664-665.

Синтез и строение тиенилсодержащих N-малеинилзамещенных гексагидроиндазолов

Фомина Ю.А., Гулай Т.В., Кривенько А.П.

Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, ул. Астраханская, д.83, Саратов, 410026, Россия e-mail: FominaYA@mail.ru

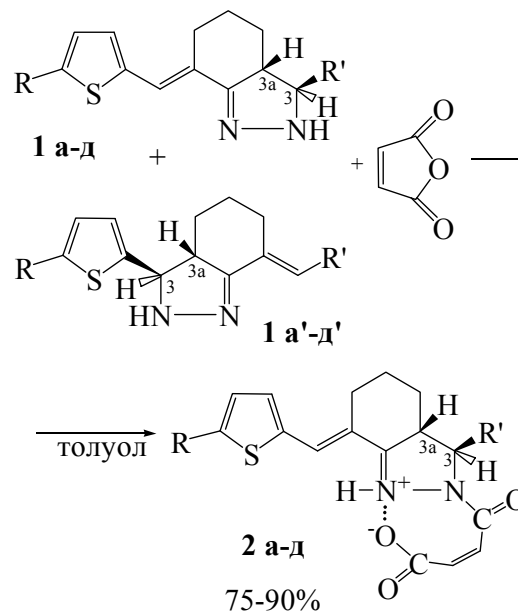
Соединения, содержащие в своей структуре фрагмент гексагидроиндазола, обладают широким спектром биологической активности: противовоспалительными [1], антимикробными свойствами [2], являются депрессантами ЦНС [3]. Не менее важное значение имеют и соединения тиофенового ряда. Тиофеновый цикл является фрагментом структуры полусинтетических антибиотиков, антигельминтных препаратов.

Ранее нами были изучены реакции тиенилсодержащих диеноновых производных циклогексана с гидразингидратом. При этом были получены сравнительно малоустойчивые смеси региоизомерных NH-гексагидроиндазолов, что затрудняет их очистку и делает практически невозможным их разделение [4].

С целью стабилизации полученных NH-систем, выделения индивидуальных изомеров, придания возможной водорастворимости, что имеет немаловажное значение при изучении биоактивности, нами осуществлено их ацилирование малеиновым ангидридом.

В качестве объектов исследования выбраны *транс*-NH-гексагидроиндазолы, содержащие тиенильный (нитро-тиенильный) и арильный или фурильный заместители, находящиеся в виде региоизомерных смесей **1 а-д** и **1 а'-д'**, в которых содержание минорных региоизомеров **1 а'-д'** составляло 2-10% (по данным ЯМР¹H спектров).

Ацилирование осуществлялось при нагревании в толуоле эквимольных количеств реагентов. При этом были получены индивидуальные *транс*-3-(гет)арил-2-малеинил-7-(2-тиенилметил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидроиндазолы **2 а-д** с препаративными выходами 75-90%:



R = H; R' = Ph (а), OMeC₆H₄ (б), Fu (в);
R = NO₂; R' = Ph (г), OMeC₆H₄ (д)

Ожидаемые продукты ацилирования минорных гексагидроиндазолов **1 а'-д'** не получены, что очевидно связано с их потерей в процессе выделения.

В спектрах ЯМР¹H имеются сигналы протонов H³ (один дублет при 4,95-5,32 м.д.), H^{3а} (3,03-3,10 м.д.), H⁴_{ax} (1,62-1,71 м.д.), свидетельствующие о *транс*-конфигурации протонов H³ и H^{3а} [5], винильных протонов малеинильного заместителя (6,42 м.д., д, 7,47 м.д., д с КССВ 13 Гц), соответствующие их *транс*-расположению.

Наличие широкого сигнала протона при 15 м.д. позволяет предположить существование полученных N-малеинилгексагидроиндазолов в виде внутренних солей. Вероятно, по этой же причине соединения **2 а-д** в воде не растворяются. Это предположение подтверждают данные ИК спектров, в которых имеется широкая полоса NH⁺ (2600-2264 см⁻¹), и отсутствуют валентные колебания гидроксильной группы.

Таким образом, в результате проведенных исследований нам удалось выде-

лить в чистом виде один тип изомеров (**2 а-д**), что может быть использовано для интерпретации спектров региоизомерных смесей.

Полученные соединения переданы в Саратовский государственный медицинский университет для изучения их биологической активности.

Литература

1. Krapcho J., Turk C.F. *J. Med. Chem.*, 22, 207 (1979).

2. Lorand T., Kocsis B., Sohar P. *Eur. J. Med. Chem.*, 34, 1009 (1999).

3. Krapcho J., Turk C.F., US Pat. № 3957762. РЖХ. 20118П (1977).

4. Фомина Ю.А., Кривенько А.П. *Сб. науч. тр. XI всероссийской конференции "Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов"*. Саратов, 289-291 (2008).

5. Tóth G., Szöllösy Á., Lóránd T., Kónya T., Szabó D., Földesi A., Lévai A. *J. Chem. Soc., Perk. Trans. II.*, 319-323 (1989).

Особенности реакций 3,5-диамино-1,2,4-триазолов с электрофильными реагентами

Чернышев В.М., Астахов А.В., Зубатюк Р.И., Шишкин О.В., Таранушич В.А.

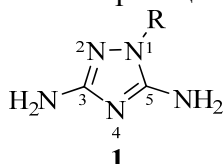
Южно-Российский государственный технический университет, ул. Просвещения, д.132,

Новочеркасск, 346428, Россия e-mail: tnw@novoch.ru

НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины, пр. Ленина 60, Харьков, 61001, Украина

С-Амино-1,2,4-триазолы легко реагируют со многими электрофилами, причем электрофильной атаке может подвергаться как аминогруппа, так и любой из атомов азота триазольного цикла. Мультидентность, с одной стороны, позволяет широко использовать аминотриазолы в качестве реагентов для синтеза разнообразных производных 1,2,4-триазола и конденсированных гетероциклов, а с другой – ставит проблему селективности реакций с электрофилами. В этом плане очень интересным реагентом является 3,5-диамино-1,2,4-триазол и его 1-замещенные производные (**1**). Наличие двух аминогрупп существенно расширяет синтетический потенциал соединений **1**, но делает проблему селективности еще более острой.

В докладе обсуждаются особенности реакций 3,5-диамино-1,2,4-триазолов с электрофильными и биелектрофильными реагентами и основные пути повышения селективности этих реакций.

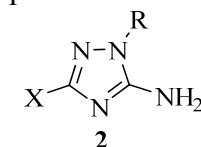


R = H, Alk, Ar, Het, Acyl, ArSO₂, AlkSO₂

Незамещенный 3,5-диамино-1,2,4-триазол (**1**, R = H) в большинстве реакций с электрофильными реагентами ведет себя аналогично другим 3(5)-амино-1,2,4-триазолам: реакции алкилирования, ацилирования, сульфонилирования в мягких условиях идут по атому N(1), а реакции циклоконденсации с биелектрофилами протекают с участием N(1) и 5-NH₂. Вследствие быстрой таутомерной миграции протона между N(1) и N(2) реакционная способность обеих аминогрупп практически одинакова. В некоторых случаях это вызывает проблемы при

модификации только одной аминогруппы. Например, при диазотировании **1** (R = H) получить монозамещенное производное с высоким выходом оказывается практически невозможно без предварительной защиты одной из аминогрупп. Конденсация **1** (R = H) с ароматическими альдегидами может быть проведена селективно с участием одной аминогруппы, однако с более реакционноспособными алифатическими альдегидами образуется смесь алкилиденамино- и диалкилиденамино-1,2,4-триазолов.

Введение заместителя в положение 1 цикла приводит к перераспределению электронной плотности и существенной дифференциации нуклеофильности аминогрупп. В **таблице 1** приведены рассчитанные эффективные заряды (q_{NPA}), функции Фукуи (f_N^-) и локальные мягкости (s_N^-) в молекуле 1-метил-3,5-диамино-1,2,4-триазола, согласно которым нуклеофильность группы 3-NH₂ выше, чем 5-NH₂. Это подтверждается экспериментом – 1-R-3,5-диамино-1,2,4-триазолы (R = Alk, Ar, Het) селективно ацилируются, сульфонируются, нитрируются и окисляются с участием группы 3-NH₂. Селективность этих реакций сохраняется даже после замещения одного из атомов водорода 3-аминогруппы алкильной группой, несмотря на возникающие стерические препятствия. Таким образом, соединения **1** являются удобными синтонами для получения 3-замещенных 5-амино-1-R-1,2,4-триазолов **2**.



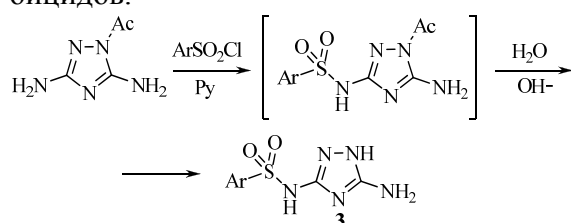
R = Alk, Ar, Het

- a: X = Hal
- b: X = NO₂
- c: X = NHCOR'
- d: X = NHSO₂R'
- e: X = N=CHR'
- f: X = NHAlk

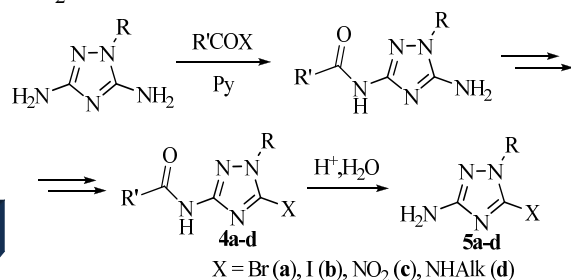
Таблица 1. Индексы реакционной способности (MP2/aug-cc-pVDZ) для молекулы 1-метил-3,5-диамино-1,2,4-триазола

Реакционный центр	q_{NPA}	f_N^-	s_N^-
3-NH ₂	-0.87	-0.16	-0.92
5-NH ₂	-0.88	-0.12	-0.67

Если в исходном соединении **1** заместитель R представляет собой ацильную или сульфонильную группу, то он может быть легко удален гидролизом после проведения реакции. Этот метод, сочетающий одновременную защиту N(1) и группы 5-NH₂, использован нами для селективного синтеза 3-арилсульфониламино-5-амино-1,2,4-триазолов (**3**), применяющихся в производстве гербицидов.

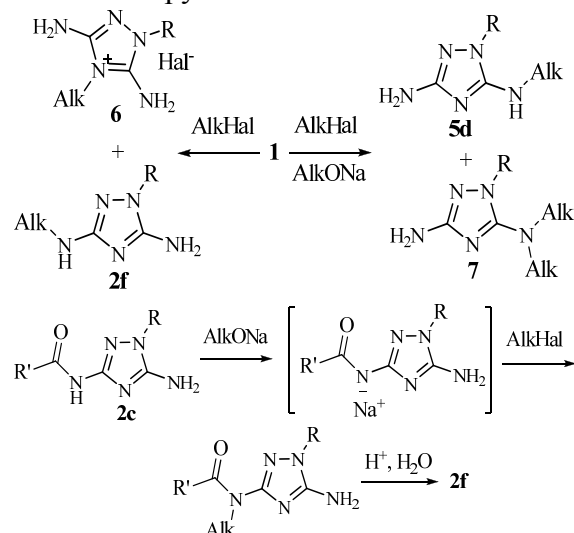


Проведение электрофильных реакций с участием аминогруппы в положении 5 требует более жестких условий. Нами предложены методы получения 1,5-дизамещенных 3-амино-1,2,4-триазолов **5** путем предварительной защиты группы 3-NH₂ в соединениях **1** (R = Alk, Ar) и последующей модификации группы 5-NH₂.

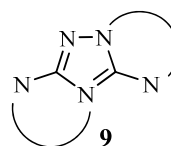


Алкилирование 1-замещенных 3,5-диамино-1,2,4-триазолов также имеет свои особенности. В нейтральной среде кроме четвертичных солей **6** (что характерно для других С-амино-1,2,4-триазолов) с выходом до 30% получены 5-амино-3-алкиламино-1-R-1,2,4-триазолы (**2f**). Следует отметить, что алкилиро-

вание аминогруппы в нейтральных средах для аминоазолов наблюдается довольно редко. Отдельными экспериментами показано, что соединения **2f** образуются в результате алкилирования 3-аминогруппы, а не перегруппировки солей **6** по типу перегруппировки Димрота. В присутствии сильных оснований алкилированию предшествует депротонирование группы 5-NH₂. В результате образуется смесь соединений **5d** и диалкиламинотриазолов **7**. Нами показано, что для селективного получения алкиламинотриазолов **2f** целесообразно алкилировать ациламинотриазолы **2c** в присутствии алкоголятов натрия. Ацильная группа повышает NH-кислотность и одновременно предотвращает диалкилирование аминогруппы.



Отмеченные особенности во многом присущи 3,5-диамино-1,2,4-триазольному фрагменту, входящему в состав конденсированных гетероциклов. Примером таких веществ являются частично гидрированные 2-амино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидины **8**. В докладе обсуждаются новые подходы к синтезу различных поликонденсированных гетероциклов **9** на основе реакций соединений **1** и **8** с биелектрофильными реагентами.



Расчетные методы в прогнозе направлений гетероциклизации

**Шестаков А.С.^а, Сидоренко О.Е.^а, Бушмаринов И.С.^б,
Шихалиев Х.С.^а, Антипин М.Ю.^б**

^аВоронежский государственный университет, Университетская пл, 1,

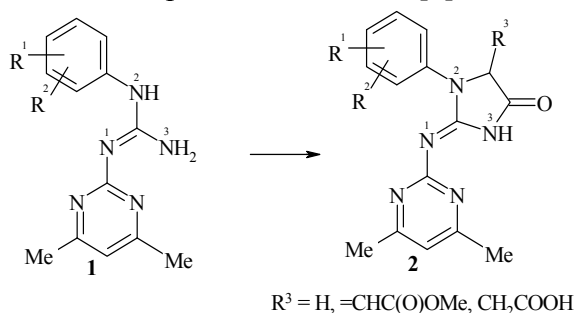
Воронеж, 394006, Россия e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

^бИнститут элементоорганических соединений им.А.Н.Несмеянова РАН, ул.Вавилова, 28,

Москва, 119991,Россия, e-mail: ib@ineos.ac.ru

Квантовохимические расчеты геометрических параметров, электронной структуры и пространственного распределения зарядов с использованием комплекса программ GAUSSIAN-03 позволили сделать выбор в пользу одного или нескольких из ряда возможных продуктов реакции гетероциклизации. Расчеты выполнены в рамках теории функционала плотности с использованием обменно-корреляционного функционала B3LYP в базисе 6-31G**.

Число продуктов циклизации 1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-2-арилгуанидинов **1** с этилбромацетатом, диметилацетилендикарбоксилатом и малеиновым ангидридом составляет в каждом случае от 6 до 18. Расчет электронной структуры гуанидинов **1** показал, что область, где волновая функция высшей заполненной молекулярной орбитали (ВЗМО) отлична от нуля, сконцентрирована на атомах азота N² и N³. Это позволило предположить образование имидазолинонов **2**, что и подтверждается данными спектроскопии NOESY [1] и PCA.



Иная картина наблюдается для гуанидинов **3**. Как видно из рисунка 1, область, где волновая функция ВЗМО отлична от нуля, полностью отсутствует на гуанидиновой части, что позволяет предположить зарядовый контроль реакций с электрофилами. Расчет молекулярного электростатического потенциала (МЭП), показывает, что самая отрица-

тельная область молекулы локализуется на атоме N³. Согласно данным ЯМР ¹H именно этот атом участвует в реакциях с ангидридами, хлорангидридами и изоцианатами. С малеиновым ангидридом и ангидридом монохлоруксусной кислоты и образуются имидазолиноны **4** [2].

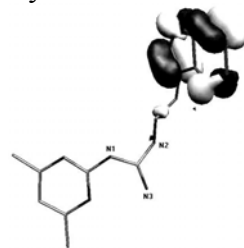
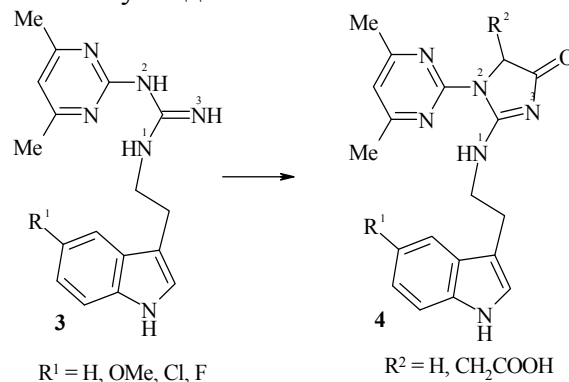
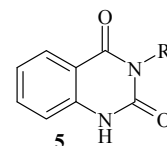


Рис.1 Геометрическая форма молекул и ВЗМО гуанидинов **3**



В реакции антранилатов с изоцианатами получен ряд 3-R-хиназолин-2,4(1H,3H)-дионов. Расчет показывает, что среди возможных региомеров и таутомеров энергетически наиболее выгодно образование соединений, отвечающих структуре **5**. Расчет геометрии для соединений, где R является ароматическим фрагментом, показывает, что торсионный угол между плоскостью бензольного ядра и гетероциклом составляет 63°. Данные PCA для R = 4-ClPh полностью подтверждают эти выводы (Рис.2)



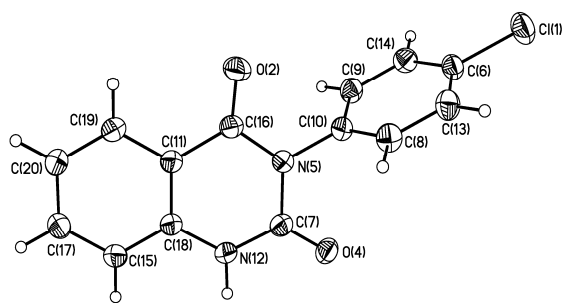
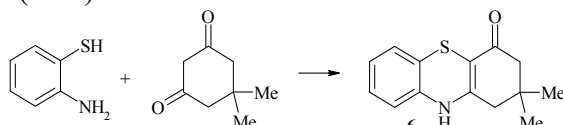
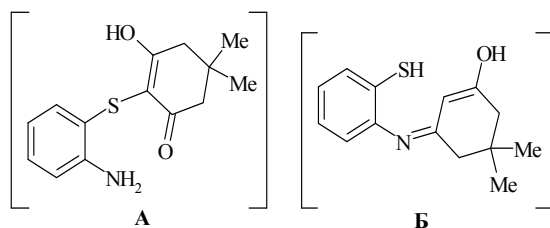


Рис.2 Структура 3-(4-хлорфенил)-хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона.

Реакция 2-аминотиофенола с димедоном приводит к образованию 2,2-диметил-2,3-дигидро-1*H*-фенотиазин-4(10*H*)-она **6**.



В реакции возможны два интермедиата:



На рис.3 представлено изображение ВЗМО аминотиофенола и низшей свободной молекулярной орбитали (НСМО) димедона. Сопоставление знака и амплитуды волновой функции для реакционных центров (NH_2 , SH для аминотиофенола и атомов C_1 и C_2 для димедона) показывает, что наиболее благоприятно взаимодействие аминотиофенола с енольной формой димедона, причём таким образом, что в первую очередь в реакцию вступает SH группа, которая атакует C_2 атом димедона. Таким образом, образование интермедиата **A** наиболее вероятно, что соответствует литературным данным [3].

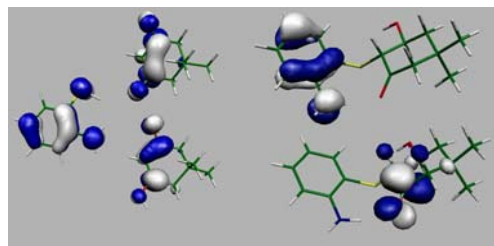


Рис. 3 ВЗМО аминотиофенола и НСМО кетонной и енольной форм димедона (слева). ВЗМО (вверху) и НСМО (внизу) интермедиата **A** (справа).

Общий алгоритм использования расчетных методов заключается в следующем:

- расчет геометрии, электронной структуры, зарядов и карты МЭП реактантов;
- прогноз орбитального или зарядового контроля реакции;
- анализ на основе вышеизложенного реакционных центров, вероятного механизма и последовательности стадий.

Литература

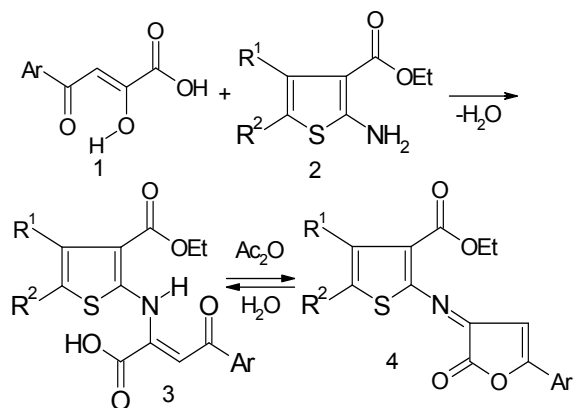
1. Шестаков А.С., Сидоренко О.Е., Шихалиев Х.С. Синтез производных 2-иминоимидазолидин-4-она циклизацией 1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-2-арилгуанидинов с этилбромацетатом, диметилацетилендикарбоксилатом и малеиновым ангидридом // *Изв АН Сер.Хим.* -2007. -№7, -С. 1372.
2. Шестаков А.С., Сидоренко О.Е., Шихалиев Х.С., Павленко А.А., Гуанидины на основе триптамина и гистамина в реакциях с электрофилами // *ЖОХ.* – 2007. –Т.77. –Вып10, -С. 1684.
3. Gupta V., Gupta A., Rathoze S.R., Gupta R.R. Single-step synthesis of 2,3-dihydro-2,2-dimethyl-1*H*-phenothiazin-4(10*H*)-ones. // *Org. Prep. Proced. Int.* - 1994. -Vol. 26. -No.3 -P. 347. (РЖХим. 1994.20Ж233).

Синтез и химические превращения 5-арил-3-[3-(этоксикарбонил)тиофен-2-илимино]-3Н-фуран-2-онов

Шипиловских С.А., Махмудов Р.Р., Павлов П.Т.,
Залесов В.В., Рубцов А.Е.

ГОУВПО «Пермский государственный университет» ул. Букирева 15
Пермь, 614990, Россия. e-mail: kenvut@mail.ru

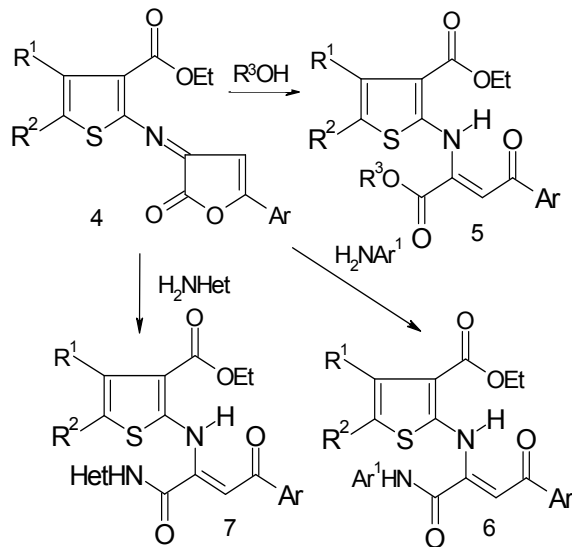
Ранее нами были описаны способ получения рядов соединений путем внутримолекулярной циклизации N-замещенных 2-амино-4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот под действием уксусного ангидрида[1,2]. Целью данной работы является синтез новых N-замещенных 5-арил-3-имино-3Н-фуран-2-онов, изучение их химических свойств и биологической активности продуктов превращений.



Ar=Ph; 4-MeC₆H₄; 4-MeOC₆H₄; 4-EtOC₆H₄; 4-FC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-BrC₆H₄; 4-(MeO)₂C₆H₃
 R^1, R^2 = (CH₂)₄; (CH₂)₃; Me, Me; H, Ph; Me, Ph; Ph, Me; Ph, Ph; Ph, Ph; Ph, PhCH₂.

Взаимодействием 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот 1 с этиловыми эфирами 2-амино-4,5- R^1, R^2 -тиофен-3-карбоновых кислот 2 были синтезированы кислоты 3, которые внутримолекулярно циклизируются в N-замещенных 5-арил-3-имино-3Н-фуран-2-онов 4.

Соединение 4 дециклизуется под действием первичных спиртов и аминов с образованием эфиров и амидов 4-арил-4-оксо-2-[3-(этоксикарбонил)-4,5- R^1, R^2 -тиофен-2-иламино]бут-2-еновых кислот 5, 6, 7 соответственно.



R^3 =Et, Me, Ar^1 =PhMeOC₆H₄, EtOOC₆H₄; Het=2-пиридил, 4-антипирил, 3-(этоксикарбонил)-4,5- R^1, R^2 -тиофен-2-ил.

Продукты химических превращений иминофуранонов 4 были подвергнуты фармакологическому скринингу. В рядах соединений 3, 5, 6, были выявлены вещества, обладающие анальгетической и противовоспалительной активностью на уровне или превышающей таковую у препаратов сравнения (анальгин и ортофен).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №08-03-00488).

Литература

- Шипиловских С. А., Дубовик С. С., Корягина Н. Н., Махмудов Р. Р., Рубцов А. Е., Залесов В. В., Доклады Муждун. Конф. Техн. Хим. От теории к парктике., г. Пермь, 341-345, (2008).
- Рубцов А.Е., Залесов В.В., *ЖОрХ*, 39(6), 918-923 (2003)

Поиск потенциальных противоопухолевых средств в ряду производных 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона

Щекотихин А.Е.^{а,б}, Синкевич Ю.Б.^б, Штиль А.А.^а, Преображенская М.Н.^а,
Х.-Ш. Хуанг^б

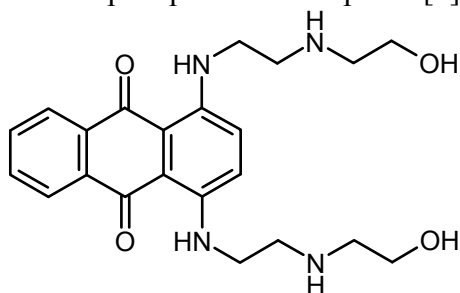
^аНаучно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков
им. Г.Ф. Гаузе, Б. Пироговская, д. 11, Москва, 119021, Россия, e-mail: shchekotikhin@mail.ru.

^бРоссийский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева,
Миусская пл., д. 9, Москва, 125047, Россия.

^сInstitute of Pharmacy, National Defense Medical Center,
9F, 161, MinChuan E. Road, Sec. 6, Neihu, Taipei 11490, Taiwan.

ДНК-специфичные лиганды способны ингибировать ряд ДНК-зависимых ферментов (например, топоизомеразы и теломеразу) и индуцировать гибель клеток. К препаратам этого типа относится большая группа химиотерапевтических агентов, включающая противоопухолевые антрациклиновые антибиотики и их синтетические аналоги. Однако эффективность этого класса лекарственных средств ограничивается высокой токсичностью и развитием множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) в опухолевых клетках, что стимулирует поиск препаратов с улучшенными химиотерапевтическими свойствами.

Нами ведется поиск потенциальных лекарственных препаратов среди гетероциклических производных противоопухолевого препарата аметантрона. [1]



Аметантрон

Некоторые соединения этого класса показали высокую активность в отношении опухолевых клеток с различным фенотипом МЛУ [1, 2]. С целью выявления взаимосвязи структура-активность и отбора препаратов с улучшенными химиотерапевтическими свойствами нами синтезирован тиофеновый аналог аметантрона и ряд его производных с различной структурой как аминогрупп боковых цепей, так и заместителей в гетероциклическом ядре. Для получения се-

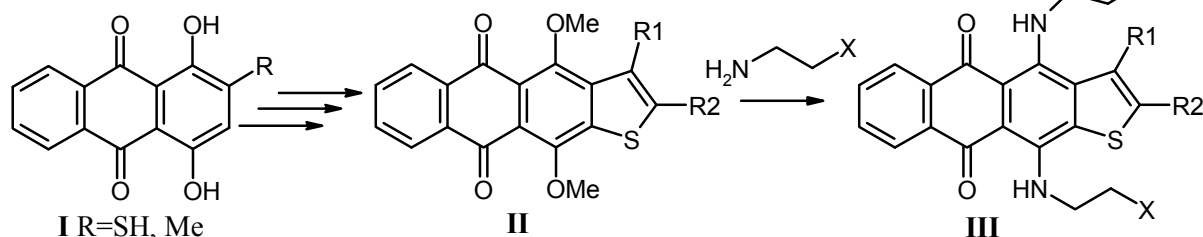
рии тиофеновых аналогов аметантрона применена методология, основанная на реакции нуклеофильного ароматического замещения метоксигрупп производными этилендиаминами, успешно использованная ранее для синтеза 4,11-диаминонафто[2,3-*f*]индол-5,10-дионов [3], включая серию пиррольных аналогов аметантрона [1]. Эффективность этого подхода объясняется сильным электроноакцепторным влиянием хинонового ядра и дополнительной стабилизацией интермедиата реакции (иона Мейзенгеймера) гетероциклом, что позволяет замещать нуклеофилами даже такие “плохие” уходящие группы, как алкоксигруппы.

В соответствии с этой методологией ключевыми полупродуктами для получения 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дионов являются производные 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона. Поэтому первоначально нами разработаны две схемы синтеза 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона **II** (R₁=R₂=H), и его некоторых 2- и 3-замещенных [4, 5]. В этих схемах исходными для аннелирования тиофенового ядра являются 2-меркапто- и 2-метильное производные хинизарина (**I**, R=SH, Me).

В синтезированных антрадиофендионах **II** обе метоксигруппы легко замещаются алкиламинами, давая с высоким выходом производные 4,11-аминоантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона. Так, при обработке антрадиофендионов **II** этилендиамином и его производными синтезирована серия тиофеновых аналогов аметантрона **III**, различающихся струк-

турой заместителей. Кроме того, ряд производных получен модификацией

аминогрупп (X) в боковых цепях антра-тиофендионов **III**.



Исследование цитотоксичности серии антра-тиофендионов **III** выявило соединения-лидеры, обладающие высокой активностью в отношении сублиний опухолевых клеток с множественной лекарственной устойчивостью, обусловленной гиперэкспрессией трансмембранных транспортеров (например, P-gp) и делецией гена опухолевого супрессора p53. Так, 3-метил-4,11-бис{[2-(метиламино)-этил]амино}антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион (**III**, R1=Me, R2=H, X=NHMe) значительно превосходит препарат сравнения адриамицин в отношении ряда резистентных линий опухолевых клеток.

Первичное изучение механизмов действия тиофеновых аналогов аметантрона показало, что они ингибируют ряд ферментов, связанных с функционированием ДНК, включая топоизомеразу I (топо I) и теломеразу.

Работа поддержана грантами РФФИ 06-03-32233-а и совместным грантом РФФИ и Национального Научного Совета Тайваня 07-03-92000-ННС_а.

Литература

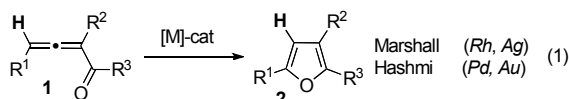
1. Shchekotikhin A.E., Glazunova V.A., Luzikov Y.N., Buyanov V.N., Susova O.Y., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N. *Bioorg. Med. Chem.* 14, 5241 (2006).
2. Shchekotikhin A.E., Preobrazhenskaya M.N., Shtil A.A., Huang H. *J. Med. Sci.* 26, № 1, 1 (2006).
3. Щекотихин А.Е., Лузиков Ю.Н., Буянов В.Н., Преображенская М.Н. *ХГС*, 9, 1421. (2006).
4. Щекотихин А.Е., Лузиков Ю.Н., Буянов В.Н., Преображенская М.Н. *ХГС*, 4, 538 (2007).
5. Синкевич Ю.Б., Щекотихин А.Е., Лузиков Ю.Н., Буянов В.Н., Коваленко Л.В. *ХГС*, 10, 1478. (2007).

Metal-Catalyzed 1,2-Alkyl Migration as a Key Element in the Synthesis of Multisubstituted Furans

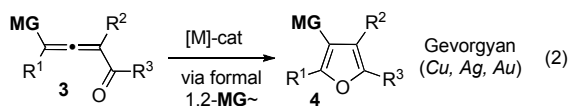
Dudnik A. S., Gevorgyan V.

Department of Chemistry, University of Illinois at Chicago,
845 West Taylor Street, 4500 SES, M/C 111, Chicago, Illinois 60607-7061, USA, e-mail vlad@uic.edu

Among many methodologies toward synthesis of the furan ring, cycloisomerization of allenyl ketones **1** represents an attractive approach. This transformation was first reported by Marshall [1] and later by Hashmi [2] (eq 1).



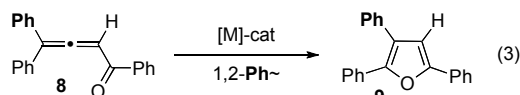
More recently, we have developed a set of transition metal-catalyzed protocols for the synthesis of furans **4** via a key 1,2-migration of various groups in **3** (eq 2). [3]



MG = SR, Hal, OP(O)(OR)₂, OC(O)R, OSO₂R'

Recently, a few scattered examples on 1,2-alkyl shifts in transition metal-catalyzed syntheses of heterocycles [4] were also demonstrated. During our studies on the Au-catalyzed synthesis of halofurans, [3a] 1,2-H migration in carbenoid intermediate was proposed for the formation of 2-halofurans. It occurred to us that a 1,2-migration of an aryl group via this mechanism is also feasible, which will allow for a rapid construction of densely substituted furans.

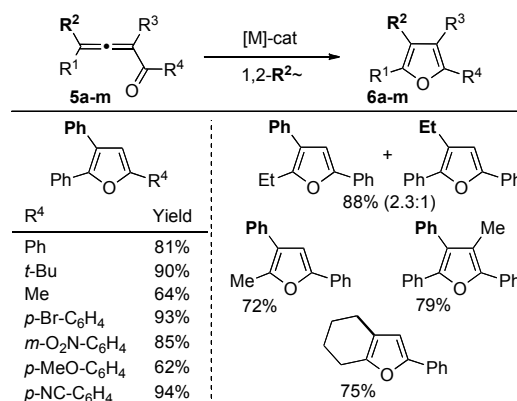
To this end, we have tested cycloisomerization of allenyl ketone **5** into furan **6** in the presence of different catalysts (eq 3). We have found that employment of cationic Ag(I), Cu(I), Cu(II), and Au(I) triflates provided moderate to nearly quantitative yields of furan **6**.



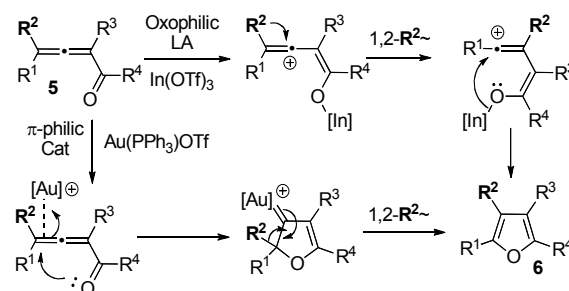
Surprisingly, Al-, Zn-, Si-, Sn-, and In triflates provided excellent yields of **6**, whereas In(OTf)₃ appeared to be a more general catalyst.

Further, it was shown that cycloisomerization of differently substituted allenyl ketones **5a-m** proceeded smoothly to provide good to high yields of up-to-tetrasubstituted furans **6a-m** under the optimized conditions. Selective migration of Ph- over Me group occurred in **5e** to give furan **6e**, while migration of the Et

group competed with that of the Ph group. It was also demonstrated that a variety of functional groups could be perfectly tolerated.



We propose two complimentary mechanisms for the cascade transformation of allenyl ketones **5** in the presence of oxophilic and π -philic catalysts, outlined below.



References

1. J. A. Marshall, E. D. Robinson, *J. Org. Chem.*, 55, 3450, (1990).
2. A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 34, 1581 (1995).
3. a) A. W. Sromek, M. Rubina, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 10500, (2005).; b) J. T. Kim, A. V. Kel'in, V. Gevorgyan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42, 98, (2003).; c) A. W. Sromek, A. V. Kel'in, V. Gevorgyan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 2280, (2004).
4. a) D. J. Gorin, N. R. Davis, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 11260, (2005).; b) S. F. Kirsch, J. T. Binder, C. Liébert, H. Menz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 5878, (2006).

Стереоспецифическое восстановление молекулы «Димебона» до соответствующих *цис*- и *транс*-1,2,3,4,4*a*,9*b*-гексагидропроизводных

Алексеев Р.С.

Химический факультет Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова
Ленинские горы, Москва, 119991, Россия, e-mail: alros@hotmail.ru

Производные γ -карболина, в отличие от их β -аналогов, мало изучены, но представляют большой интерес, благодаря широкому спектру проявляемых физиологических свойств [1]. На их основе был предложен ряд лекарственных препаратов, нашедших широкое применение в медицинской практике: диазолин, димебон, карбидин, стобадин. Пристального внимания заслуживает оригинальный отечественный препарат «Димебон» (2,8-диметил-5-[2-(2-метил-5-пиридинил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол), проявляющий антигистаминные, кардиопротекторные и антиаритмические свойства, оказывает антиэметическое и защитное действие при экспериментальном лучевом облучении. «Димебон» также оказывает влияние на процесс передачи нервного импульса, ингибируя моноаминоксидазу В и участвуя в метаболизме катехоламинов в ЦНС. Наибольший интерес вызывают нейропротекторные свойства «Димебона», являющегося лекарственным средством для лечения болезни Альцгеймера, проходящим 3-ю стадию клинических испытаний [2].

Одним из направлений нашей работы по модификации «Димебона» с целью выявления более активных соединений являлось получение ранее не описанных в литературе 1,2,3,4,4*a*,9*b*-гексагидро- γ -карболиновых производных с *цис*- и *транс*-сочлениением пиперидинового и индолинового фрагментов и поиск соответствующих стереоспецифичных методов восстановления тетрагидро- до гексагидро- γ -карболинов, обладающих ярко выраженным действием на ЦНС.

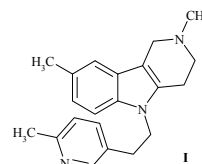
Методы восстановления 1,2,3,4-тетрагидро- до нетипичных *транс*-1,2,3,4,4*a*,9*b*-гексагидро- γ -карболинов основаны на внутримолекулярном переносе гидрид-иона в amino-боранном

комплексе в сильно кислой среде [3]. Подобные комплексы также образуются под действием BH_3 , генерируемого *in situ* действием NaBH_4 на гидрохлорид тетрагидро- γ -карболинового производного [4].

Методы получения *цис*-1,2,3,4,4*a*,9*b*-гексагидро- γ -карболиновых производных гораздо разнообразнее: каталитическое гидрирование над оксидом платины (IV), восстановление амальгамированными металлами в кислой среде или натрием в жидком аммиаке, а также NaBH_4 (NaBH_3CN) в трифторуксусной или уксусной кислотах. Одним из наиболее общих методов является использование борана и его комплексов (с ТГФ, пиридином, диметилсульфидом и др.) в сильнокислой среде (как правило, CF_3COOH) [5].

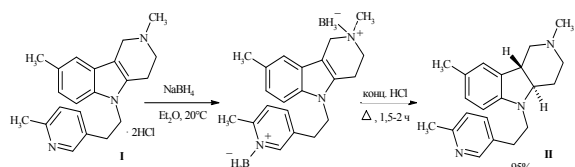
Стереоспецифичность восстановления при использовании данных реагентов не вызывает сомнений в случае тетрагидро- γ -карболинов, не содержащих *p*-донорных атомов в заместителях, тогда как наличие атомов азота в заместителе приводит к смеси *цис*- и *транс*-изомеров [6].

Молекула «Димебона» (I) – пример N-замещенного тетрагидро- γ -карболинового производного, содержащего *p*-электронодонорный атом азота в заместителе, что может препятствовать стереоспецифическому протеканию восстановления. Однако в результате наших исследований удалось разработать методы стереоспецифического синтеза обоих изомеров.

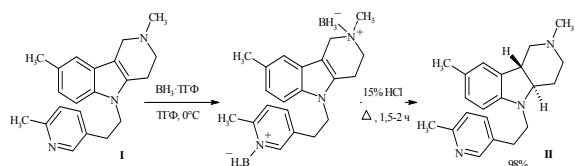


транс-Гексагидропроизводное было синтезировано разложением комплекса

«Димебона» с ВН_3 , полученного действием NaBH_4 на дигидрохлорид, конц. HCl :

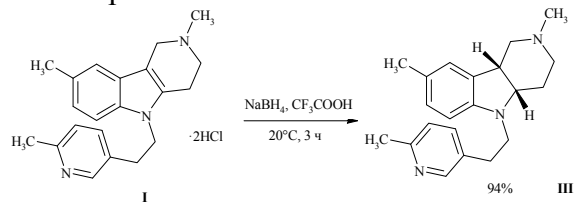


При добавлении к основанию комплекса ВН_3 -ТГФ при 0°C с последующим прибавлением 15% HCl вместо ожидаемого *цис*-изомера также образуется *транс*-производное **II**, что, возможно, связано с перемещением ВН_3 из комплекса с ТГФ к более основному (и нуклеофильному) атому азота пиперидинового цикла.



Полученные соединения обладали идентичными спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C ; их тригидробромиды (т.пл. $234\text{--}235^\circ\text{C}$) не давали депрессии температуры плавления.

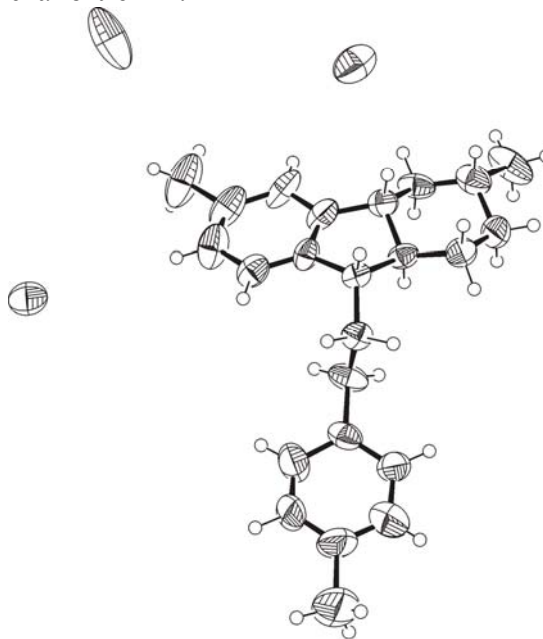
цис-Производное **III** было получено восстановлением дигидрохлорида **I** действием NaBH_4 в трифторуксусной кислоте при 20°C .



Для синтезированного *цис*-производного в спектре ЯМР ^1H наблюдается изменение величин химических сдвигов и мультиплетности сигналов протонов 4a- и 9b-H, а также значительное изменение химических сдвигов атомов углерода C(4a) и C(9b) в спектре ЯМР ^{13}C .

Для точных отнесений сигналов протонов и атомов углерода были проведены эксперименты COSY45 и HETCOR для полученных *цис*- и *транс*-производных **II** и **III**.

Кроме того, для тригидробромида *транс*-производного **II** данные РСА подтвердили стереохимию продукта восстановления.



Литература:

1. А.Н. Кост, М.А. Юровская, Ф.А. Трофимов, *ХГС*, №3, 291-305 (1973).
2. R.S. Doody, S. Gavrilova, M. Sano, R.G. Thomas, P.S. Aisen, S.O. Bachurin, L. Seely, D. Hung, *Lancet*, v. 372, 207-215 (2008).
3. J.G. Berger, S.R. Teller, C.D. Adams, L.J. Guggenberger, *Tetrahedron Lett.*, 1807-1810 (1975).
4. В.А. Загоревский, С.Г. Розенберг, Н.М. Сипилина, Л.У. Быкова, А.П. Родионов, *ЖВХО*, т. 27, №1, 102-104 (1982).
5. В.Е. Marianoff, D.F. McComsey, *J. Org. Chem.*, v. 43, 2733-2735 (1978).
6. С.Г. Розенберг, *Автореферат канд. дисс.*, Москва (1983).

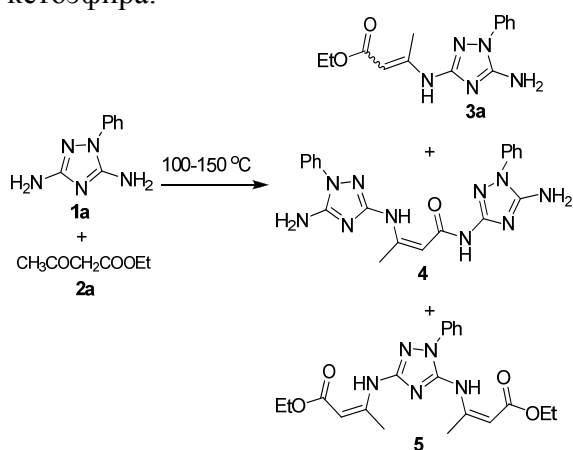
Синтез и новая перегруппировка 3-амино-2-R-2H-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиримидинов

Астахов А.В., Чернышев В.М.

Южно-Российский государственный технический университет, ул. Просвещения, 132,
Новочеркасск, 346428, Россия e-mail: tnw@novoch.ru

Одним из наиболее удобных методов синтеза 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов служит реакция конденсации β-кетозэфиров с 5(3)-амино-1,2,4-триазолами [1-4]. Можно предположить, что аналогичная конденсация β-кетозэфиров с 1-замещенными 3-амино- или 5-амино-1,2,4-триазолами позволит получать 1,2,4-триазоло[4,3-а]пиримидины, однако эта реакция пока оставалась малоизученной. Нами исследована конденсация 1-R-3,5-диамино-1,2,4-триазолов (**1a,b**) с β-кетозэфирами (**2a-j**) в различных условиях и изучены взаимопревращения образующихся продуктов.

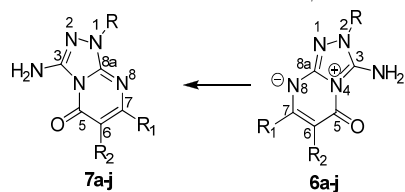
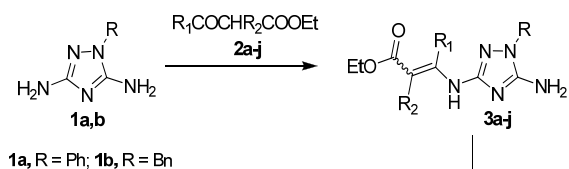
Нагревание 1-фенил-3,5-диамино-1,2,4-триазола (**1a**) с ацетоуксусным эфиром (**2a**) в интервале температур 100-150 °С без растворителя приводит к смеси соединений **3a**, **4** и **5**. Соединение **3a** образуется на первой стадии и затем превращается в продукты **4** и **5**. Выход соединения **4** возрастает с увеличением температуры и продолжительности синтеза, тогда как выход соединения **5** повышается при использовании избытка кетозэфира.



С помощью спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и NOESY установлено, что соединение **3a** получается в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров (содержание *Z*-формы около 80 %), а соединения **4** и **5** исключительно в *Z*-форме.

В полярных растворителях реакция конденсации протекает более селективно. Нами показано, что взаимодействие соединений **1a,b** с эквимольным количеством кетозэфиров **2a-j** в хлороформе, тетрагидрофуране или этаноле при кипячении приводит к образованию соединений **3a-j** с выходами 50-80% и может использоваться в качестве препаративного метода синтеза этих веществ. Для получения соединения **5** реакцию предпочтительно проводить в кипящем бутаноле при мольном соотношении **1a:2a** = 1:3.

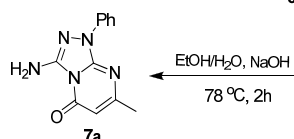
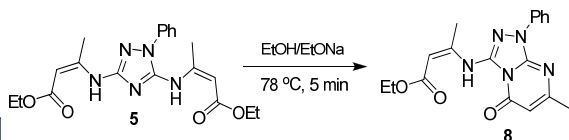
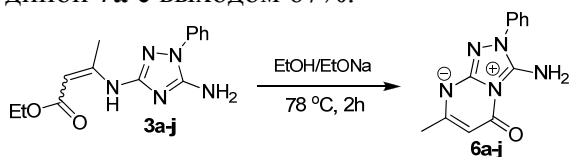
Нагревание 1-R-3,5-диамино-1,2,4-триазолов (**1a-j**) с эквимольным количеством кетозэфиров (**2a-j**) в кипящем ДМФА или сплавление в присутствии CH_3COOH при 150-160 °С приводит к образованию мезоионных 3-амино-2-R-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиримидин-5-онов (**6a-j**) в смеси с 3-амино-1-R-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиримидин-5-онами (**7a-j**), по-видимому, через стадию предварительного образования соединений **3a-j**. Это подтверждается тем, что нагревание соединений **3** в этих условиях также дает смесь бициклов **6** и **7**. Выход соединений **7** возрастает, а соединений **6** снижается при увеличении продолжительности синтеза. Это свидетельствует о перегруппировке мезоионных соединений **6** в термодинамически более стабильные соединения **7**.



2,3,6,7	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j
R	Ph	Bn	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph
R ₁	Me	Me	Me	n-Pr	Ph	i-Pr	Me	Me	CF ₃	Me
R ₂	H	H	Cl	H	H	H	Bn	n-Bu	H	4-Me-C ₆ H ₄ CH ₂

Отдельными экспериментами показано, что нагревание чистых **6a-j** выше температуры плавления приводит к их необратимой изомеризации в соединения **7a-j**. Аналогичная перегруппировка триазолопиримидинов до настоящего времени описана не была [3-5].

Для селективного получения мезо-ионных триазолопиримидинонов **6** циклизацию соединений **3** целесообразно проводить при кипячении в этаноле в присутствии этилата натрия (выход **6a-h,j** составляет 85-90%). Примечательно, что соединение **5** при непродолжительном нагревании в присутствии этилата натрия количественно превращается в соединение **8**. Щелочным гидролизом соединения **8** получен триазолопиримидинон **7a** с выходом 67%.



Структура продуктов **6-8** установлена на основании спектральных данных (ЯМР ¹H и ¹³C, HMBC, HSQC, масс-спектров) и подтверждена рентгеноструктурным анализом соединений **6a** и **7j**.

Таким образом, нами обнаружена новая перегруппировка в ряду 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиримидинонов и разработаны новые препаративные методы синтеза мезоионных 3-амино-2-*R*-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиримидин-5-онов и 3-амино-1-*R*-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиримидин-5-онов на основе реакции циклоконденсации 1-замещенных 3,5-диамино-1,2,4-триазолов с β-кетозэфирами.

Литература

1. Reiter J., Pongo L., Somorai T., Pálagi I. *Monatshefte für Chemie.*, 121 (2-3), 173 (1990).
2. Reiter J., Pongo L., Dvortsak P. *Tetrahedron.*, 43(11), 2497 (1987).
3. Fischer G., *Adv. Heterocycl. Chem.*, 95, 143 (2007).
4. Shaban M.A.E., Morgaan A.E.A., *Adv. Heterocycl. Chem.*, 73, 131 (1999).
5. Ashry E.S.H., Kilany Y., Rashed N., Assafir H., *Adv. Heterocycl. Chem.*, 75, 131 (2000).

Синтез замещенных бензимидазогидрохиназолинов.

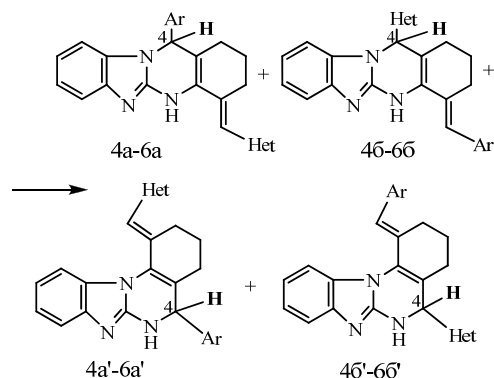
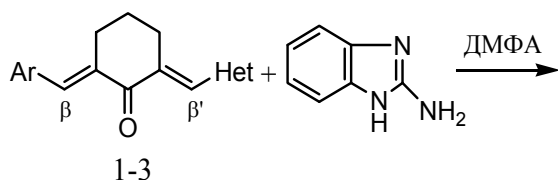
Варшаломидзе И.Э., Матвеева А.А., Голиков А.Г., Кривенько А.П.

Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, ул. Астраханская, д.83,
Саратов, 410012, Россия e-mail vie21@mail.ru

Для построения конденсированных гетероциклических систем используют реакции циклоконденсации кросс – сопряженных диеноновых производных циклоалканонов. Таким путем на основе дифенилметиленициклоалканонов и 3-амино-1Н-1,2,4-триазола синтезированы триазолопиримидины, аннелированные карбоциклами C₅-C₇ [1,2]. Нами впервые изучено взаимодействие реагента гуанидинового типа – 2-аминобензимидазола с диеноновыми производными циклогексана, содержащими в периферических заместителях бензольный и фурановый (1) или тиофеновый (2) циклы, а также диенон 3 с двумя гетероциклическими заместителями (фурильным и тиенильным).

Реакция осуществлялась при нагревании эквимольных количеств реагентов в диметилформамиде. При этом получены ранее неизвестные тетрациклические линейные системы 4-арил(гетарил)-8-гетарил(арил)метилен-бензимидазо[2,3-*b*]1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохиназолины (4а,б-6а,б) и ангулярные – 4-арил(гетарил)-8-гетарил(арил)метилен-бензимидазо[2,3-*a*]1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохиназолины (4а',б'-6а',б') с суммарными выходами 82-90%.

Во всех рассмотренных случаях вследствие несимметричного строения субстратов образуются смеси региоизомеров а,б и а'б' в различных соотношениях в зависимости от природы заместителей.



Ar=Fu, Ar'=Ph (1,4); Ar=Th, Ar'=Ph (2,5); Ar=Fu, Ar'=Th (3,6)

В ИК спектрах полученных соединений проявляется полоса валентных колебаний NH-группы (3290-3300 см⁻¹).

ЯМР ¹H спектры смесей изомеров содержат синглеты протонов NH (8,75-9,34 м.д.), четыре сингleta протонов Н⁴(а-5,76-5,95; б-6,03-6,14; а'-5,60-5,63; б'-5,33-5,41 м.д.).

Образование изомеров можно объяснить нуклеофильной атакой аминогруппы реагента по атому углерода карбонильной группы (региоизомеры а,б) либо по β и β' углеродным атомам субстрата (региоизомеры а',б')

Выявление соотношения образующихся изомерных форм является предметом дальнейших исследований.

Литература

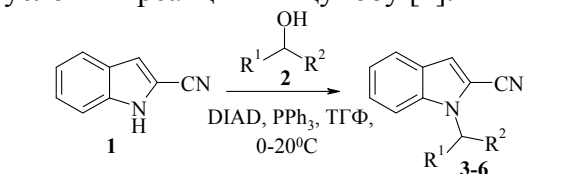
1. Вацадзе С.З., Голиков А.Г., Кривенько А.П., Зык Н.В. Успехи химии, 2008. 77(8). С. 707.
2. Десенко С.М., Эстрада Х., Орлов В.Д., Пономарев О.А., ХГС, 1991. №1. С.105.

Стереоселективный синтез оптически активных производных индола на основе хиральных индол-2-карбонитрилов

Голанцов Н.Е., Карчава А.В., Юровская М.А.

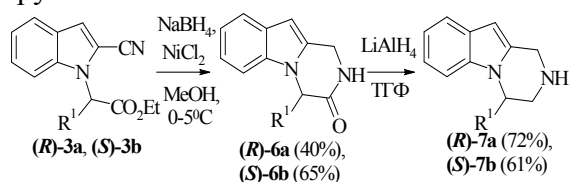
Химический факультет Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова
Ленинские горы, Москва, 119991, Россия, e-mail: golantsov@yandex.ru

Наше исследование посвящено разработке методов синтеза оптически активных производных индола на основе индол-2-карбонитрилов, содержащих хиральный заместитель в положении 1 индольного бицикла. Такие нитрилы могут быть легко получены стереоспецифичным алкилированием 2-цианоиндола (**1**), обладающего повышенной NH-кислотностью, хиральными спиртами **2** в условиях реакции Мицунобу [1].



R ¹	R ²	Продукт	Выход, %
Me	CO ₂ Et	(<i>R</i>)- 3a	71
<i>i</i> -Bu	CO ₂ Et	(<i>S</i>)- 3b	58
Ph	CO ₂ Me	-	0
Ph	CH ₂ OBz	(<i>R</i>)- 4	76
Me	CH ₂ CO ₂ Et	-	0
Me	CH ₂ CH ₂ OBz	(<i>S</i>)- 5	76
Ph	Me	(<i>R,S</i>)- 6a	95
Ph	CH ₂ OMe	(<i>R</i>)- 6b	91
Ph	CH ₂ OMe	(<i>S</i>)- 6b	90
Ph	CH ₂ OTIPS	(<i>R,S</i>)- 6c	73

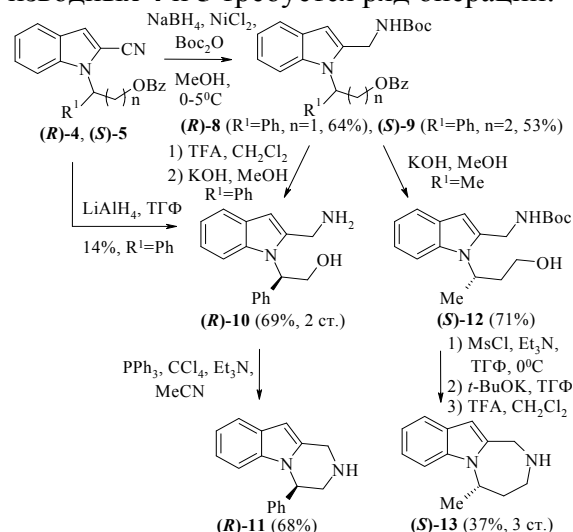
Хиральный заместитель в полученных нитрилах **3-6** может выполнять различную роль. Во-первых, он может становиться фрагментом аннелированного к индолу частично насыщенного цикла, который формируется после восстановления нитрильной группы до аминогруппы.



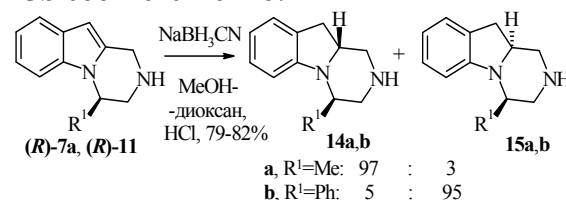
В случае соединений **3a,b**, содержащих в подходящем положении сложноэфирную группу, циклизация происходит спонтанно при восстановлении.

Для получения трициклических сис-

тем **11** и **13** на основе бензоильных производных **4** и **5** требуется ряд операций:



Восстановление двойной связи пиррольного фрагмента соединений **7a** и **11** приводит с высокой стереоселективностью к гексагидропроизводным **14a** и **15b** соответственно:

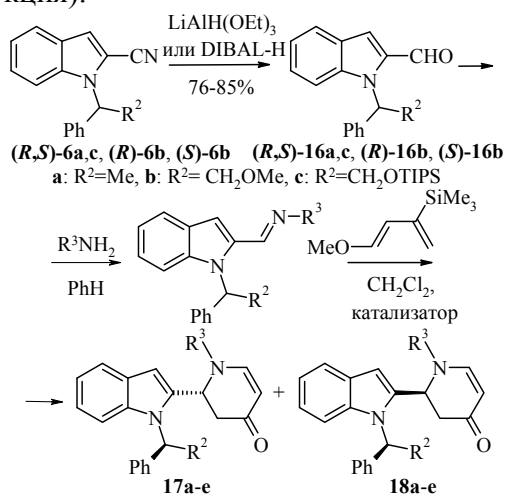


Стоит отметить, что такие соединения, как **7**, **11**, **13**, **14** и **15** представляют несомненный интерес с позиции медицинской химии [2].

Во-вторых, хиральный заместитель при атоме азота индола может выступать в качестве хиральной вспомогательной группы при создании нового асимметрического центра в молекуле, что было ранее использовано для получения оптически активных 2-замещённых индолинов (1,3-асимметрическая индукция) [2].

Нами был предложен асимметрический вариант аза-реакции Дильса-Альдера с участием иминов, полученных из хиральных альдегидов **16**, и диена Данишевского (1,4-асимметрическая ин-

дукция).



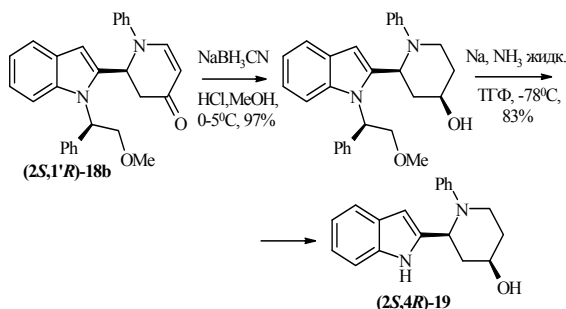
R^2	R^3		Выход ¹ , %	
			17	18
Me	Ph	a ²	21	63
CH ₂ OMe	Ph	b ²	20	70
CH ₂ OMe	2-MeOPh	c ²	13	66
CH ₂ OMe	2-FPh	d ^{2,4}	4	19
CH ₂ OTIPS	Ph	e ³	41	17

¹Указан выход каждого из диастереомеров после их хроматографического разделения.

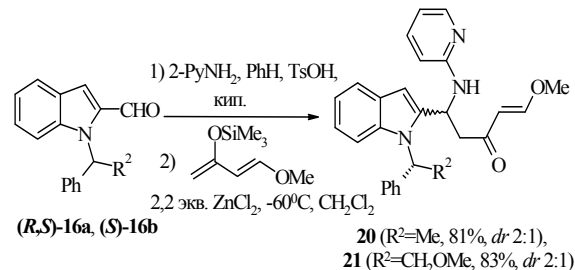
²ZnCl₂, -60°C; ³BF₃·Et₂O, -30°C.

⁴Образуется ещё 11% ациклических продуктов, аналогичных соединениям **20**

Далее, после стереоселективного восстановления дигидропиридинового фрагмента и удаления хиральной вспомогательной группы было синтезировано энантимерно чистое соединение **(2S,4R)**-19.



Следует отметить, что взаимодействие диена Данишевского с иминами, полученными из альдегидов **16a,b** и 2-аминопиридина, протекает с образованием ациклических продуктов реакции Манниха **20** и **21**, причём с более низкой стереоселективностью:



Таким образом, результаты, полученные в работе, демонстрируют широкие синтетические возможности индол-2-карбонитрилов, содержащих хиральный заместитель при пиррольном атоме азота, для получения большого разнообразия хиральных гетеро-циклических молекул, содержащих индольный фрагмент.

Литература

- Голанцов Н.Е., Карчава А.В., Юровская М.А., *XTC*, № 3, 347 (2008).
- US 6,800,627 B1, Adams D.R., Bentley J.M., Ductton M.A.J., Porter R.H.P., *United States Patent* (2004).
- Karchava A. V., Yurovskaya M. A., Wagner T. R., Zybaïlov B. L., Bundel Y. G., *Tetrahedron: Asymmetry*, 6, 12, 2895 (1995).

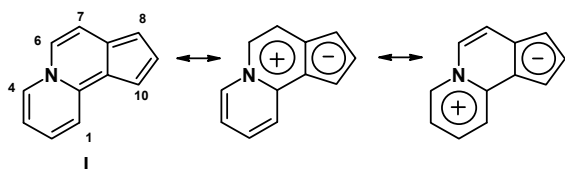
Пиридопириндины с мостиковым атомом азота. Новое семейство псевдоазуленов

Гормай П.В., Морозов О.С., Бабаев Е.В.

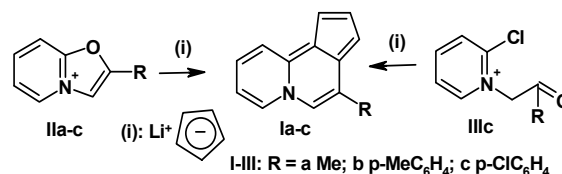
Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1, МГУ, химический факультет.
e-mail: babaev@org.chem.msu.ru

Псевдоазуленами называют системы π -изоэлектронные азулену, в которых одна или несколько двойных связей последнего заменена гетероатомом. Электронное строение псевдоазуленов определяет их необычные физические свойства, делающие их привлекательными для дизайна красителей и материалов для молекулярной электроники.

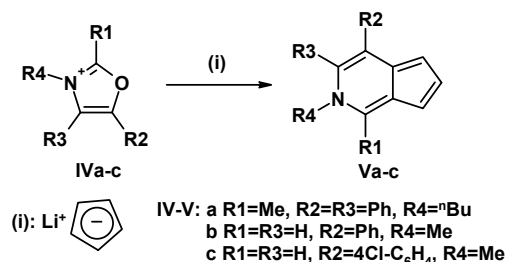
Нами был разработан метод синтеза неизвестной ранее трициклической системы с мостиковым атомом азота - пиридо[1,2-f]2*H*-пириндина (I):



Аналогично хорошо известному синтезу азулена по Гафнеру наш подход базировался на рециклизации оксазоло[3,2-*a*]пиридиниевых солей (II) циклопентадиениллитием. Альтернативный подход, так же опробованный нами, основан на реакции с циклопентадиениллитием 2-хлор-N-фенацилпиридиниевых солей (III):



Разработанная методология была успешно применена и к синтезу представителей уже известного, однако, крайне труднодоступного подкласса псевдоазуленов – 2*H*-пириндинов (IV), исходя из оксазолиевых солей (V):



Реакционная способность синтезированных подклассов псевдоазуленов изучалась в реакциях с C- и N- электрофилами.

Литература

1. Поршнев Ю. Н., Чуркина А. В., Черкашин М. И., *Усп. Химии.*, 95 (1987).
2. Hafner K., Meinhardt K., *Organic Syntheses*, 134 (1984).

Синтез гетероциклических систем на основе метил 1-арил-3-ароил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилатов

Денисламова Е.С.¹, Бубнов Н.В.², Масливец А.Н.², Шкляев Ю.В.¹

¹Институт технической химии УрО РАН, ул. Академика Королева, д.3,

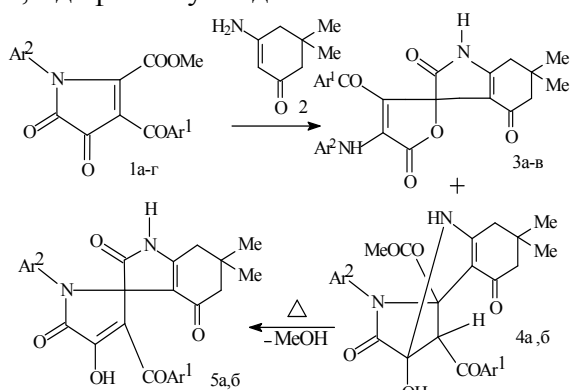
Пермь, 614013, Россия e-mail: yushka@newmail.ru

²Пермский государственный университет, ул. Букирева, д.15,

Пермь, 614990, Россия e-mail: koh2@psu.ru

Химическое поведение пятичленных диоксогетероциклов в течение 30 лет привлекает внимание химиков-синтетиков. На их основе разработаны способы синтеза гетероциклов, отличающиеся размером цикла, количеством и взаимным расположением гетероатомов.

Нами было изучено взаимодействие представителей класса моноциклических 1H-пиррол-2,3-дионов - метил 1-арил-3-ароил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилатов с СН, NH- и NH, NH-бинуклеофильными реагентами - 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-оном, 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1H,3H)-дионом, 6,7-диэтокси-1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолином, 3-метил-4-фенил-1H-пиразол-5-амином и 1,3-дифенилгуанидином.

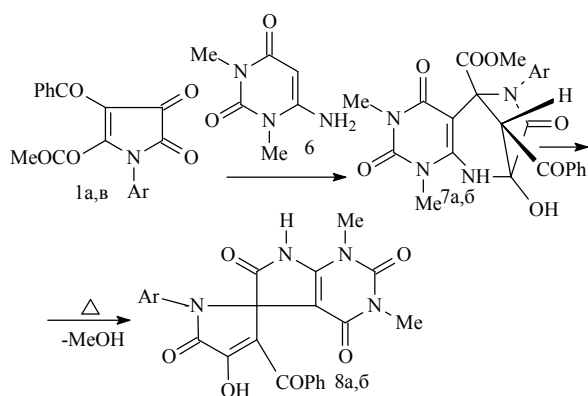


1: Ar¹ = Ar² = Ph (а), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Me-4 (б), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Cl-4 (в), Ar¹ = C₆H₄OEt-4, Ar² = C₆H₄Me-4 (г); 3: Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Cl-4 (а), Ar¹ = C₆H₄OEt-4, Ar² = C₆H₄Me-4 (б); 4: Ar¹ = Ar² = Ph (а), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Me-4 (б), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Cl-4 (в); 5: Ar¹ = Ar² = Ph (а), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Me-4 (б).

При взаимодействии метил 1-арил-3-ароил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилатов (1а-г) с 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-оном (2) происходит образование 4-(ариламино)-3-ароил-6',6'-диметил-6',7'-дигидро-5H-спиро[фуран-2,3'-индол]-2',4',5'(1'H,5'H)-трионов (3а-в) и метил 11-арил-12-ароил-9-гидрокси-5,5-диметил-3,10-диоксо-8,11-дiazatriцикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-2(7)-ен-1-карбоксилатов (4а,б).

При кипячении мостиковых метил 11-арил-12-ароил-9-гидрокси-5,5-диметил-3,10-диоксо-8,11-дiazatriцикло[7.2.1.0^{2,7}]додек-2(7)-ен-1-карбоксилатов (3а,б) в 1,2-дихлорэтane в течение 10-12 мин образуются 1'-арил-3'-ароил-4'-гидрокси-6,6-диметил-6,7-дигидроспиро[индол-3,2'-пиррол]-2,4,5'(1H,1'H,5H)-трионы (5а,б) [1].

При взаимодействии метил 1-арил-3-бензоил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилатов (1а,в) с 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1H,3H)-дионом (6) происходит образование метил 11-арил-12-бензоил-9-гидрокси-4,6-диметил-3,5,10-триоксо-4,6,8,11-тетраазатрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додек-2(7)-ен-1-карбоксилатов (7а,б). Кипячение мостиковых соединений (7а,б) в м-ксилоле в течение 14-16 ч приводит к образованию 1,3-диметил-2,4,6-триоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-спиро-2'-(1-арил-3-бензоил-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пирролов) (8а,б).

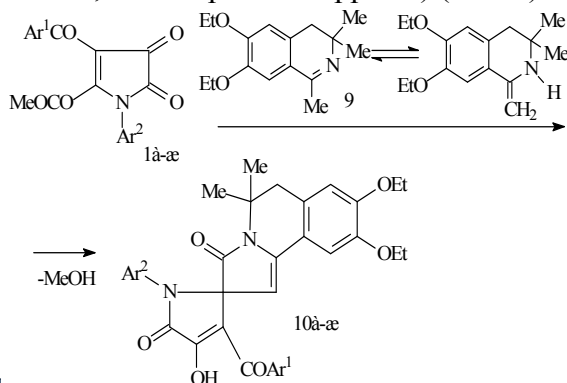


1 Ar = Ph (а), Ar = C₆H₄Cl-4 (в)

7, 8 Ar = Ph (а), Ar = C₆H₄Cl-4 (б);

1-Метил-3,4-дигидроизохинолины в таутомерной форме 1-метилен-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов содержат енаминофрагмент с двумя примерно равноценными нуклеофильными группами и могут образовывать продукты нуклеофильной атаки высокоэлектрофильных диоксогетероциклов как группой NH, так и группой β-СН этого фрагмента [2].

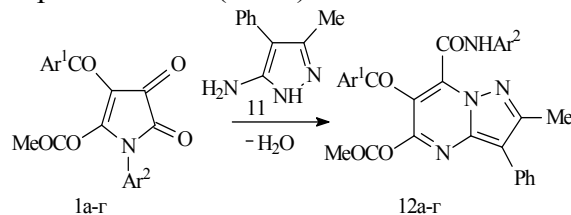
При взаимодействии метил 1-арил-3-ароил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилатов (1а-ж) с 6,7-диэтокси-1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолином (9) образуются 5,5-диметил-3-оксо-8,9-диэтокси-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-а]изохинолин-2-спиро-2'-(1-арил-3-ароил-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пирролы) (10а-ж).



1, 10: Ar¹ = Ph, Ar² = Ph (а), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Me-4 (б), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Cl-4 (в), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄OMe-4 (г), Ar¹ = C₆H₃(Me)₂, Ar² = C₆H₄Me-4 (д), Ar¹ = C₆H₄Br-4, Ar² = C₆H₄Me-4 (е), Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = Ph (ж);

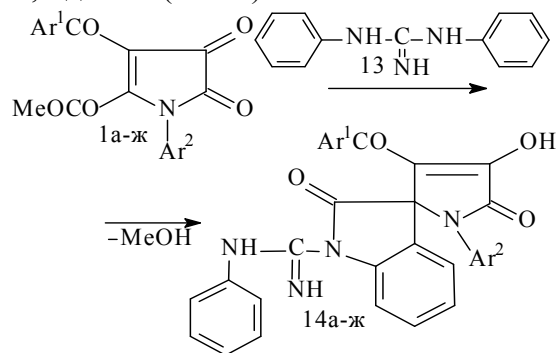
При взаимодействии метил 1-арил-3-ароил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилатов (1а-г) с 3-метил-4-фенил-1H-пиразол-5-амином

(11) происходит образование метил 7-арилкарбамоил-6-ароил-2-метил-3-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилатов (12а-г)



1, 12 Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Cl-4 (а), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄OMe-4 (б), Ar¹ = C₆H₃(Me)₂, Ar² = C₆H₄Me-4 (в), Ar¹ = C₆H₄OEt-4, Ar² = C₆H₄Me-4 (г);

При взаимодействии метил 1-арил-3-ароил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилатов (1а-ж) с 1,3-дифенилгуанидином (13) образуются 1'-анилино(имино)метил-1-арил-3-ароил-4-гидроксиспиро[2,5-дигидро-1H-пиррол-2,3'-(2',3'-дигидро-1'H-бензо[б]пиррол]-2',5-дионы (14а-ж).



1, 14: Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Cl-4 (а), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Me-4 (б); Ar¹ = Ar² = Ph (в), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄OMe-4 (г), Ar¹ = C₆H₃Me₂-2,4, Ar² = C₆H₄Me-4 (д), Ar¹ = C₆H₄OEt-4, Ar² = C₆H₄Me-4 (е), Ar¹ = C₆H₄Me-4, Ar² = Ph (ж).

Структура всех ключевых продуктов подтверждена рентгеноструктурным анализом.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты № 07-03-96036, 08-03-01032).

Литература

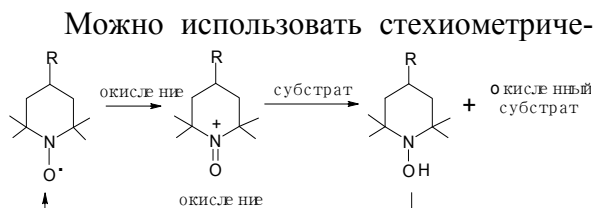
- Денисламова Е.С., Банникова Ю.Н., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. 44, 777, 2008.
- Шкляев Ю.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. 32, 319, 1996.

Окисление спиртов в присутствии бромид калия и гетероциклических нитроксильных радикалов

Каган Е.Ш., Жукова И.Ю., Кашпарова В.П., Кашпаров И.И.

Южно-Российский государственный технический университет (Новочеркасский политехнический институт), 346421, г. Новочеркасск, ул. Просвещения, 132;
E-mail: Ivan-Kashparov@yandex.ru

Селективное окисление спиртов до альдегидов является одной из старейших проблем органического синтеза. Хотя известно множество методов окисления, часто трудно найти методику, которая позволяет провести селективное окисление спиртов с применением доступных реагентов и простых методов выделения продуктов реакции. Известно, что оксоаммониевые соли, получающиеся при окислении гетероциклических нитроксильных радикалов ряда 2,2,6,6-тетраметилпиперидина, окисляют первичные и вторичные спирты до альдегидов и кетонов с образованием гидроксиламинов. Происходящие при этом реакции показаны на схеме:



Можно использовать стехиометрические количества оксоаммониевой соли или проводить процесс с каталитическим количеством нитроксильного радикала (1 мол. %), который является предшественником оксоаммониевой соли.

Известно, что электрохимическое окисление спиртов в присутствии иодида калия приводит к получению из первичных спиртов эфиров кислот, а из вторичных – соответствующих кетонов. Окислителем в этом случае является ион йодония. Реакция окисления спиртов проходит с хорошим выходом по веществу, но с низким выходом по току (так как требуется пропустить от 8 до 20 Ф/моль). В качестве первичного окисли-

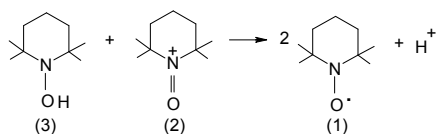
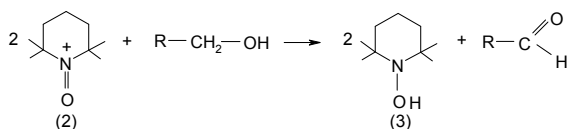
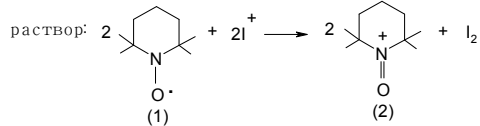
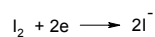
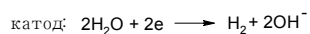
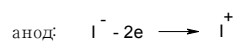
теля можно использовать NaOBr, надкислоты, Cu (II) и другие соединения. Чаще всего в качестве первичного окислителя используют NaOCl. Реакция окисления спиртов проходит в течение нескольких минут даже при температуре 0 °С с практически количественным выходом. Оксоаммониевые соли являются, вероятно, лучшим окислителями для получения альдегидов из спиртов. Этот метод можно использовать также для промышленного получения альдегидов окислением соответствующих спиртов.

Известен химический способ окисления спиртов в двухфазной системе вода-толуол в присутствии кристаллического йода и нитроксильного радикала (Ross A. Miller and R Scott Hoerrer. Organic Letters, 2003, V.5, № 3, P. 285 – 287). Недостатком приведенного выше способа является большой расход йода (на 1 моль спирта требуется 2 моль йода), который достаточно дорог, а также образование побочных продуктов.

Нами предложен новый электрохимический способ окисления первичных и вторичных спиртов до соответствующих карбонильных соединений. Этот метод может быть коренным образом улучшен при использовании двухфазной системы органический растворитель (хлористый метилен, толуол, тетрахлорметан) – вода. Электролиз водного раствора, содержащего окисляемый спирт, иодид калия и нитроксильный радикал после пропускания 4 Ф/моль приводит к образованию карбонильных соединений с выходом по веществу 85-95 %.

Реакция окисления проходит по следующей схеме:

Данные по окислению спиртов представлены в таблице. Мольное



отношение спирт 0,042 моль / радикал 4-ацетиламино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил / иодид калия - 0,01 моль*(0,005 моль)

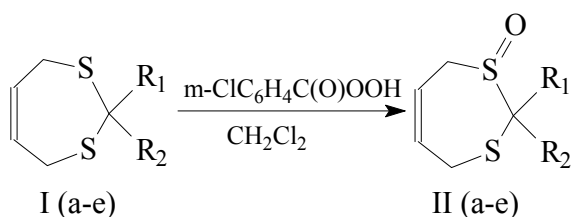
№ п/п	Спирты	Количество пропущенного электричества, Ф/моль			
		2		4	
		Степень конверсии спирта и выход продукта в %, (определенные методом ГЖХ)			
		Спирт	Альдегид или кетон	Спирт	Альдегид или кетон
1	Бензиловый спирт	37,5	62,5	5	95
2	Фенилэтиловый спирт	56,4	43,6	28	72
3	Фенилэтиловый спирт *	39,8	60,3	10	90
4	Циклогексанол	51,3	48,7	15	85
5	Циклогексанол *	70	30	35	65
6	Бутиловый спирт	58	42	15	85
7	Амиловый спирт	43,5	46,5	11	89
8	Изопропиловый спирт	61,3	38,7	20	80

Синтез и стереохимия рацемических S-оксидов 1,3-дитиаациклогепт-5-енов

Климовицкий Е.Н., Гневашев С.Г., Вафина Р.М., Галяутдинова А.Н.

Химический институт имени А.М. Бутлерова Казанского госуниверситета, ул. Кремлевская, д.18,
г. Казань, 420008, Россия e-mail: galj-albina@yandex.ru

Соединения, имеющие сульфинильную функцию (в особенности энантимерно обогащенные), имеют широкий спектр применения: от синтетических реагентов [1] до медицинских препаратов [2]. В ряду шести-семичленных циклических оксидов дитиаацеталей известны 1,3-дитиан-1-оксиды и S-окиси производных 1,3-дитиа-5,6-бензциклогептенов.



- a) $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$; b) $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{Me}$; c) $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{Ph}$;
d) $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{t-Bu}$; e) $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Me}$.

Неописанные в литературе еновые аналоги последних соединений, а именно рацемические 1,3-дитиа-1-оксо-циклогепт-5-ены (II), имеющие эндоциклическую двойную связь и активный атом водорода у C^2 , представляют собой перспективные субстраты. Реакция 1,3-дитиаациклогепт-5-енов с мета-хлорпербензойной кислотой при -18°C приводит к целевым продуктам с высокими выходами (80-85%). Окисление соединений I(b,c) приводит к смеси изомеров, de = 80 %. Оба изомера II(d), 7:3, выделены в конфигурационно чистом виде, структура которых определена методом РСА. Доминирующий изомер транс-II(d) имеет форму ванна с ее расположением заместителей цикла, а минорный

конформацию кресло с аксиальной группой $\text{S}=\text{O}$. Доминирование транс-формы для II(b) доказано его окислением в дисульфоксид, структурой которого по данным РСА является конформация кресло с ее расположением метильных и $\text{S}=\text{O}$ -групп.

Таким образом, стереохимический итог окисления до моносulфоксидов формируется предпочтительной атакой окислителем экваториальных НЭП атомов серы форм кресло и ванна исходных дитиаацеталей. Образование дисульфона, как единственного продукта (выход 76%) при окислении I(e) значительным избытком перекислоты, свидетельствует об инертности двойной связи в исследуемых процессах.

Используя 1D и 2D спектроскопию ЯМР (DEPT, двумерную гетерокорреляционную спектроскопию $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ и $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY) проведено полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C . Удалось выявить дальние спин-спиновые взаимодействия протонов через 4 и 5 связей. Кратная связь оказалась заметно поляризована за счет донорной сульфидной и акцепторной сульфинильной групп, причем атом C^5 более электрофилен.

Расчеты методом DFT в варианте B3LYP/6-31G(d,p) показали возможность равновесия форм кресло и ванна.

Литература

1. Pellisier H., *Tetrahedron*, 62(24), 5559 (2006).
2. Legros J., Dehli J.R., Bolm C., *Adv. Synth. Catal.*, 347(1), 19 (2005).

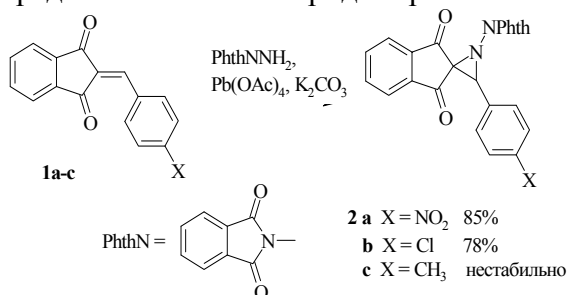
Термолиз спироциклических *p*-фталимидоазиридинов в присутствии диполярофилов

Кузнецов М.А., Панькова А.С.

Санкт-Петербургский государственный университет, Университетский пр., д.26,
Санкт-Петербург, 198504, Россия e-mail: pank-alena@yandex.ru

В продолжение наших работ по изучению меж- и внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения *N*-фталимидоазиридинов в термических условиях [1-4] мы обратились к классу спирособъединений. С одной стороны, здесь можно было надеяться получить пока еще редкие производные *N*-аминоспирогетероциклов, с другой – стерически жесткое соединение двух заместителей тризамещенного азиридинового цикла интересно для изучения особенностей протекания процесса.

Для этой цели из арилидениндандионов **1a-c** по стандартной методике [5] нами были синтезированы азиридины **2a-c**. К сожалению, выделить нестабильное соединение **2c** в чистом виде нам не удалось, и на следующей стадии мы использовали раствор, полученный непосредственно после азиридинования.



Нагревание азиридинов **2a-c** в присутствии диполярофилов **3** с кратной углерод-углеродной связью приводит к продуктам 1,3-диполярного циклоприсоединения **4** и/или оксазолам **5** (таблица 1), образование которых можно трактовать как результат внутримолекулярной циклизации промежуточного 1,3-диполя с участием пространственно близкой карбонильной группы [6].

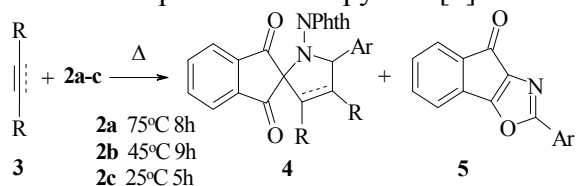


Таблица 1. Выходы продуктов термолиза азиридинов **2a-c** в присутствии диполярофилов **3** (соотношение 4/5, %)

3				
2a	87/0	66/5	25/30	0/66
2b	95/0	77/14	0/28	0/37
2c	34/0*	—	—	—

*выход на две стадии

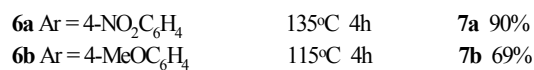
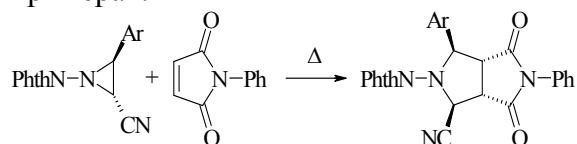
Как видно из таблицы, для более активных диполярофилов (*N*-фенилмалеимид, ДМАД) преобладают продукты межмолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов, а с менее активными идет их внутримолекулярная циклизация в оксазолы.

Соединение **2c** с *para*-толильной группой, образование которого было зафиксировано методом ТСХ, разлагалось уже при комнатной температуре, и нам удалось выделить его аддукт только с *N*-фенилмалеимидом. С другими диполярофилами ожидаемые продукты не были получены вообще.

Интересно, что введение менее акцепторных заместителей *X* в арильный фрагмент азиридинового цикла приводит к смягчению условий реакции. Хотя промежуточный октетстабилизированный азометинилид формально несет частично отрицательные заряды на терминальных атомах углерода и должен легче генерироваться при увеличении числа электронакцепторных заместителей.

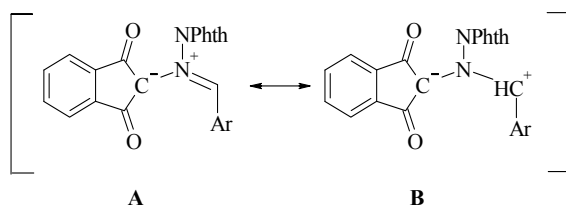
Поскольку такая оценка влияния электронного характера заместителей в азиридиновом цикле на легкость его раскрытия до сих пор не проводилась (за исключением беглого упоминания в работе [6]), мы решили проверить наблюдаемую зависимость на более простых

примерах.



Оказалось, что и здесь образование аддукта из азиридина **6a** с *para*-нитрофенильной группой протекает в более жестких условиях, чем для **6b** с *para*-метоксифенильной.

В рассматриваемых азиридинах один атом углерода связан с электроакцепторными группами (карбонильные в соединениях **2a-c** и нитрильная в **6a,b**), другой – с фенильным кольцом, способным к делокализации заряда любого знака. Введение донорного заместителя в ароматическое кольцо, по-видимому, увеличивает вклад в стабилизацию азометинида резонансной структуры **B**.



Мы благодарны заведующему кафедрой органической химии Воронежского ГУ Х.С. Шихалиеву за предоставление образцов соединений **1a-c** и подробных методик их получения.

Литература

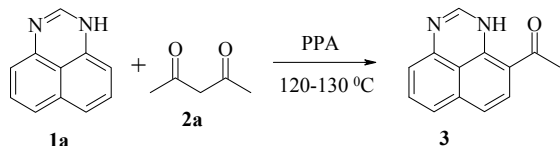
1. Кузнецов М.А., Панькова А.С., Ушков А.В., Селиванов С.И., *ЖОрХ*, 44 (12), 1807 (2008).
2. Панькова А.С., Воронин В.В., Кузнецов М.А., *Материалы докладов XI молодежной конференции по органической химии, Екатеринбург*, 165 (2008).
3. Панькова А.С., Ушков А.В., Кузнецов М.А., Селиванов С.И., *Вестник СПбУ*, 4(4), 155 (2009).
4. Кузнецов М.А., Ушков А.В., Панькова А.С., Селиванов С.И., Линден А., *ЖОрХ*, (2009) в печати.
5. Gladstone W.A.F., Norman R.O.C., *J. Chem. Soc. (C)*, 1536 (1966).
6. Person H., Luanglath K., Baudru M., Foucaud A., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 11–12, 1989 (1976).

Карбонильные соединения в синтезе азапиренов

Лобач Д.А., Аксенова И.В.

Ставропольский государственный университет, ул. Пушкина, д.1,
Ставрополь, 355009, Россия e-mail: k-biochem-org@stavsru.ru

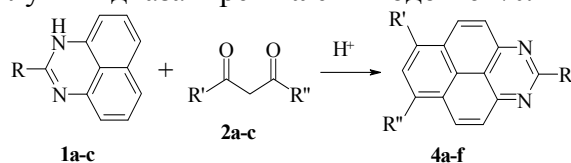
Ранее сообщалось, что реакция перимидина (**1a**) с ацетилацетоном (**2a**) в ПФК с 80% содержанием P_2O_5 начинается только выше $100^\circ C$ и приводит к 4(9)-ацетилперимидину (**3**) с выходом 10%:



Авторы отмечали [1], что образование 1,3-дизапиренов **4** в этих условиях не наблюдается.

Как было показано [2], дизапирены **4** могут быть получены трехкомпонентной реакцией перимидинов **1a-c** с карбонильными соединениями, включая ацетилацетон (**2a**) и 1,3,5-триазины в ПФК с 86% содержанием P_2O_5 . Поэтому можно было предположить, что изменив условия, первой реакции удастся разработать метод синтеза дизапиренов **4**.

Выяснилось, что увеличение содержания P_2O_5 в ПФК и снижение температуры реакции до $70-75^\circ C$ позволяет получить дизапирен **4a** с выходом 62%:



4a: R=H, R'=R''=Me; b: R=H, R'=Me, R''=Ph;

c: R=H, R'=R''=Ph; d: R=R'=R''=Ph; e:

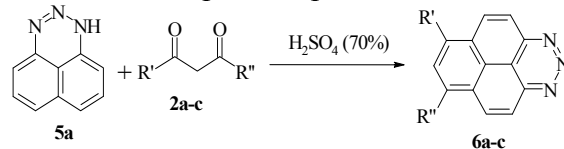
R=R'=R''=Me;

f: R=Me, R'=R''=Ph;

Наряду с соединением **4a** с выходом 26% образуется кетон **3**. Уменьшение содержания P_2O_5 в ПФК до 80% при той же температуре приводит к увеличению доли дизапирена **4a**. Его выход составил 71%, кетона **3** – 11%. Таким образом, увеличение брэнстедовской кислотности способствует *пери*-аннелированию, но не дезацилированию. Кроме того, при уменьшении концентрации P_2O_5 затрудняется побочная реакция ацилирования перимидинов **1a-c**. Поэтому мы решили

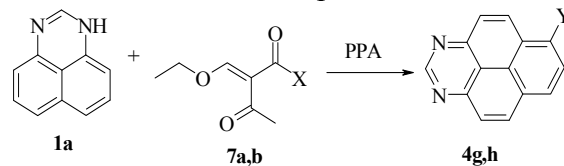
отказаться от ПФК. Замена ПФК на 70% серную кислоту, позволяет полностью избежать образования продуктов ацилирования и увеличить выход дизапирена **4a** до 82%. Аналогично реакция протекает с другими 1,3-дикарбонильными соединениями.

По аналогичной методике из 1,2,3-триазафеналена **5a** с 1,3-дикарбонильными соединениями в 70% серной кислоте, были получены производные 1,2,3-триазапирена **6a-c**:



6a: R'=Me, R''=Ph; b: R'=R''=Me; c: R'=R''=Ph;

Перимидин (**1a**) был также введен в реакцию с этоксиметилацетоуксусным эфиром (**7a**) и этоксиметилацетилацетоном (**7b**) в ПФК при $75-80^\circ C$. Неожиданно продуктами реакции оказались: 6-гидрокси-1,3-дизапирен (**4h**, 28%) и 6-метил-1,3-дизапирен (**4g**, 34%), соответственно. Наряду с *пери*-циклизацией наблюдалось дезацилирование:

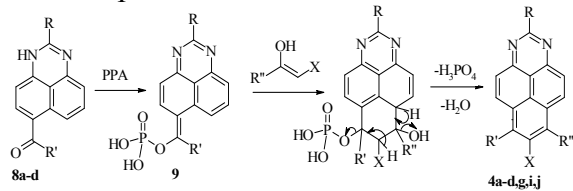


7a: X=OEt; b: X=Me; 4g: Y=Me; 4h: Y=OH;

Карбонильные соединения перимидинового ряда **8a-d** реагируют с 1,3,5-триазины с образованием 1,3,7-триазапиренов [3].

Легкость электрофильного замещения этих соединений по положению 7 объясняется возможностью их фосфорилирования с образованием соединений **9**, в которых свободное *пери*-положение активировано для атаки электрофилом. Мы предположили, что енольные формы карбонильных соединений будут реагировать с фосфорным эфиром **9**, образуя в

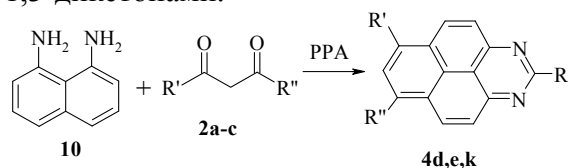
результате циклоприсоединения или последовательной электрофильной атаки диазапирены **4**.



4a: $\text{R}=\text{X}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{R}''=\text{Me}$; **b:** $\text{R}=\text{X}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{Me}$, $\text{R}''=\text{Ph}$; **c:** $\text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{R}''=\text{Ph}$, $\text{X}=\text{H}$; **d:** $\text{R}=\text{R}'=\text{R}''=\text{Ph}$, $\text{X}=\text{H}$; **g:** $\text{R}=\text{R}'=\text{X}=\text{H}$, $\text{R}''=\text{Me}$; **i:** $\text{R}=\text{R}'=\text{X}=\text{H}$, $\text{R}''=\text{Ph}$; **j:** $\text{R}=\text{R}'=\text{H}$, $\text{R}''=\text{Me}$, $\text{X}=\text{CO}_2\text{Et}$;

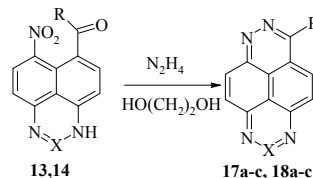
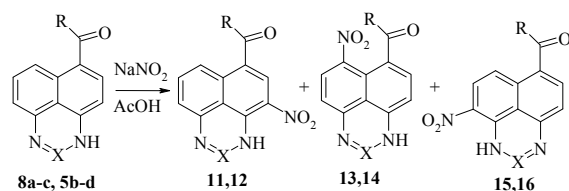
Действительно, реакция соединений **8a-d** с карбонильными соединениями в ПФК приводит к диазапиренам **4a-d,g,i,j** с выходами 21-67%.

Ранее сообщалось, что реакция 1,8-нафтилендиамина (**10**) с карбонильными соединениями приводит к дигидропериимидинам [4]. Неожиданно, при нагревании амина **10** с ацетилацетоном **2a** в ПФК нами был получен 2,6,8-триметил-1,3-диазапирен **4e** с выходом 78%. Аналогично реакция протекает с другими 1,3-дикетонами.



4k: $\text{R}'=\text{R}''=\text{Me}$;

На основе карбонильных соединений производных азафеналенов (**8a-c**, **5b-d**) был также разработан альтернативный путь синтеза тетраазапиренов **17** и пентаазапиренов **18** исходя из карбонильных производных перимидина и триазафеналена. Он включает следующую последовательность стадий: нитрование нитритом натрия в ледяной уксусной кислоте и кипячение образующейся смеси нитропроизводных с гидразингидратом в этиленгликоле:



17: $\text{X}=\text{CH}$; **18:** $\text{X}=\text{N}$; **17a,18a:** $\text{R}=\text{H}$; **17b,18b:** $\text{R}=\text{Me}$; **17c,18c:** $\text{R}=\text{Ph}$;

Выход 1,2,6,8-тетраазапиренов **17** составил 18-22%, 1,2,3,6,7-пентаазапиренов **18** 15-22%, что, вероятно, связано с низкой селективностью образования соединений **13** и **14**.

Таким образом на основе карбонильных соединений были разработаны методы синтеза 1,3-ди-, 1,2,3-три-, 1,2,6,8-тетра- и 1,2,3,6,7-пентаазапиренов.

Литература

1. И. В. Боровлев, О. П. Демидов, А.Ф. Пожарский, ХГС, 2002, 1109.
2. A.V. Aksenov, A.S. Lyahovnenko, I.V. Aksenova, O.N. Nadein, *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 1808.
3. А. В. Аксенов, И. В. Боровлев, С. В. Писаренко, И. В. Аксенова, ХГС, 2008, 1080.
4. Пожарский А. Ф., Дальниковская В. В. // *Успехи химии*, 1981, вып. 9, С. 1559.

1,3,5-Триазины в синтезе бисгетероциклов.

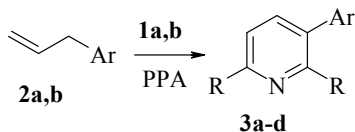
Маликова И.В., Аксенова И.В., Аксенов А.В.

Ставропольский государственный университет, ул. Пушкина, д.1,
Ставрополь, 355009, Россия e-mail: k-biochem-org@stavsru

Как было показано ранее, среди пиридинов и хинолинов эффективными модельными соединениями для изучения реакций одноэлектронного переноса, электрофильного и нуклеофильного замещения являются бипиридилы и бихинолины, которые позволяют сравнить реакционную способность двух замещенных гетероциклов в рамках одной молекулы, и образуют относительно устойчивые анион-радикалы и дианионы.

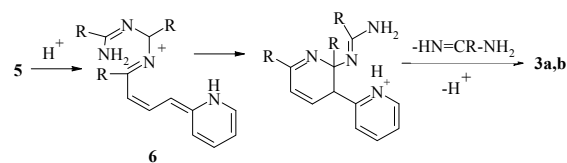
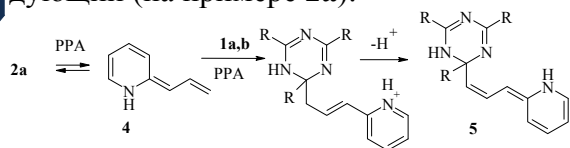
Недавно нами найдена новая система реагентов 1,3,5-триазины/ПФК [1] и показана ее эффективность для аннелирования пиридинового ядра к феноленам и азафеноленам [2,3].

Как отмечалось выше, 1,3,5-триазины использовались в синтезе пиридинов. Их применение ограничивалось синтезом 4-аминопиридинов, содержащих в положении 3 карбонильную группу [4,5]. Мы предположили, что для синтеза замещенных пиридинов можно использовать систему реагентов 1,3,5-триазины/ПФК. Мы показали, что нагревание аллилпиридинов **2a,b** с 1.2-кратным избытком триазинов **1a,b** в ПФК с начала 1 ч при 55-60°C и затем 7 ч при 120-130°C приводит к дипиридилам **3a-d** с выходом 32-44%.

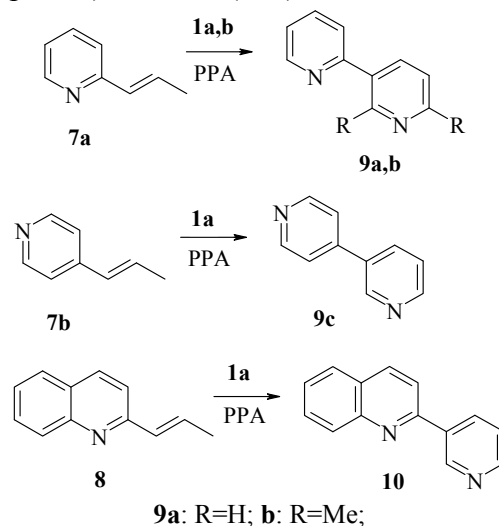


2a: Ar=2-пиридил; **b:** Ar=4-пиридил; **3a:** R=H, Ar = 2-пиридил; **b:** R=Me, Ar = 2-пиридил; **c:** R=H, Ar = 4-пиридил; **d:** R=Me, Ar = 4-пиридил;

Вероятно, механизм реакции следующий (на примере **2a**):



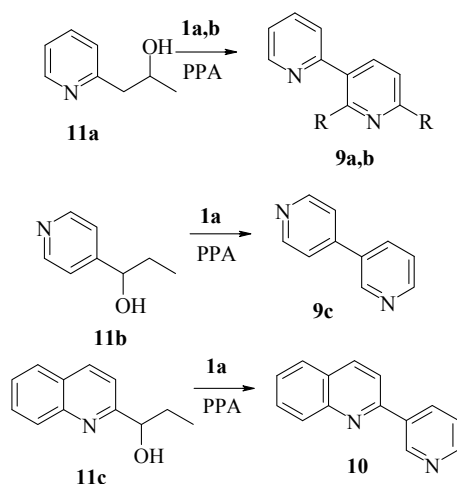
Ключевой стадией является образование соединения **4**. Аналогичное ему соединение может быть получено из винилпиридинов **7** и винилхинолинов **8**. Далее, реакция будет протекать аналогично. Действительно, при нагревании соединения **127** с триазины **1a,b** в ПФК образуются 2,3'-бипиридилы **129a-c** с выходом 34-36%. Аналогично, из соединения **128** образуется 2-(3-пиридил)хинолин (**130**):



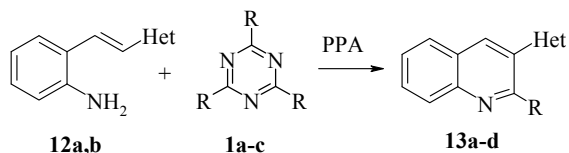
9a: R=H; **b:** R=Me;

Достоинством этого метода является большая доступность соединений **127** и **128** по сравнению с исходным **122**.

Общеизвестно, что ПФК является эффективным дегидратирующим реагентом. Поэтому мы предположили, что вместо неперелых соединений можно использовать их предшественники — спирты. Мы выяснили, что реакция спиртов **11a-c** с триазином **1a** в ПФК приводит к 2,3'-бипиридилам **9** и 2-(3-пиридил)хинолину (**10**) с выходом 35-57%:

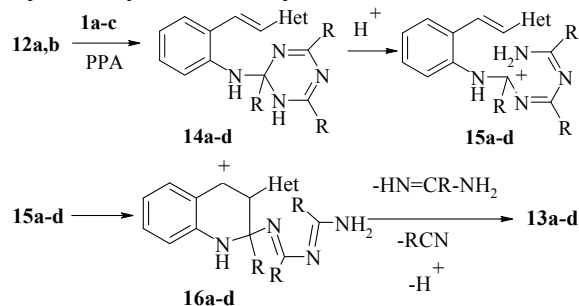


Известно, что при наличии второго нуклеофильного центра может замыкаться пяти- или шестичленный цикл. Ранее, в подобных реакциях использовались диамины [6], хотя есть единичные примеры [7], когда одним нуклеофильным центром является атом углерода. В этой части работы исследовалась эффективность системы 1,3,5-триазины – ПФК в подобных превращениях. В качестве модели был выбран синтез 3-гетарилхинолинов. Оказалось, что *о*-аминостиролы **12a,b**, содержащие в β -положении гетарильный заместитель, с триазинами **1a-c** в ПФК с хорошим выходом 53-62% образуют гетарилхинолины **13a-d**.



12,13a, 13d: R=H; **b:** R=Me; **c:** R=Ph; **12a, 13a-c:** Het=2-хинолил; **12b, 13d:** Het= 2-пиридил;

Реакция, вероятно, протекает по следующему механизму:



Таким образом, система реагентов является эффективной не только для *peri*-аннелирования пиридинового ядра к азафеналенам, но и для синтеза 3-замещенных пиридинов.

Литература

1. A. V. Aksenov, I. V. Borovlev, I. V. Aksenova, S. V. Pisarenko, D. A. Kovalev, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 707 (2008).
2. Аксенов А.В., Аксенова И.В., *ХГС*. 167 (2009). (обзор)
3. Aksenov A.V., Lyakhovnenko A.S., Aksenova I.V., Nadein O.N., *Tetrahedron Lett.*, **49**, 1808 (2008).
4. С. П. Громов, Д. В. Яшунский, Р. С. Сагитуллин, Ю. Г. Бундель, *ДАН*, 364 (1987).
5. X. Liang, A. Lohse, M. Bols, *J. Org. Chem.*, **65**, 7432 (2000).
6. C. Grundmann, A. Kreutzberger, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 6559 (1955).
7. H. C. Jha, F. Zilliken, E. Breitmayer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **20**, 102 (1981).

Новые возможности внутримолекулярной реакции Ульмана в синтезе гетероциклических соединений

Мелконян Ф.С., Топольян А.П., Голанцов Н.Е., Юровская М.А., Карчава А.В.

Химический факультет Московского Государственного Университета им. М.В. Ломоносова
Москва, 119992, Россия, e-mail melkonyan@org.chem.msu.ru

Значительного прогресса в синтезе труднодоступных производных индола и бензофурана, как в прочем, и других гетероциклических соединений, удалось достичь в последние десятилетия с применением различных процессов, катализируемых переходными металлами, и, прежде всего палладием. Однако, использование каталитических систем на основе Pd имеет ряд недостатков, связанных не только с высокой стоимостью и токсичностью Pd, но и с необходимостью использования труднодоступных фосфиновых лигандов, синтез которых зачастую выливается в отдельную нетривиальную научную задачу. Интенсивно развиваемые в последние годы методы синтеза гетероциклических соединений основаны на использовании реакций, катализируемых солями меди. Использование медных катализаторов (реакция Ульмана), имеет целый ряд преимуществ по сравнению применением каталитических систем на основе палладия. В отличие от палладиевых катализаторов, катализаторы на основе меди дешевы, стабильны, обычно довольствуются простыми, легко доступными лигандами, такими как гликоли, диамины, аминокислоты и др., а в некоторых случаях весьма эффективны и в отсутствие каких-либо лигандов. В последние годы в литературе было описано множество примеров использования катализируемых солями меди реакций, приводящих к образованию связей C–C, C–N, C–O, для синтеза различных гетероциклических. Мы применили катализируемые солями меди реакции образования связей C–O и C–N для простого и эффективного синтеза различных гетероциклических соединений.

Предложенный нами подход к производным бензофуран- и индол-3-

карбоновым кислотам основан на использовании общего исходного соединения – α -формил- α -(*o*-бромфенил)ацетатов, полученных при конденсации метиловых эфиров *o*-бромфенилуксусных кислот с метилформиатом с хорошими выходами. Каталитическая циклизация Ульмана проводилась с использованием CuI (10 моль %). Спектр полученных индолов бензофуранов чрезвычайно широк. Выходы продуктов реакции от хороших до отличных (Схема 1) [1, 2].

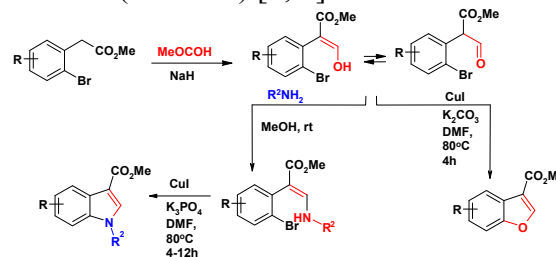


Схема 1

Далее нами была изучена возможность синтеза различных 1-амино- и 1-гидроксииндол-3-карбоновых кислот. Использование стратегии аналогичной предыдущей позволило получить как *N*-незамещенные 1-аминоиндол-3-карбоновые кислоты так и *N*-моно- и *N*-дизамещенные 1-аминоиндолы (Схема 2) [3].

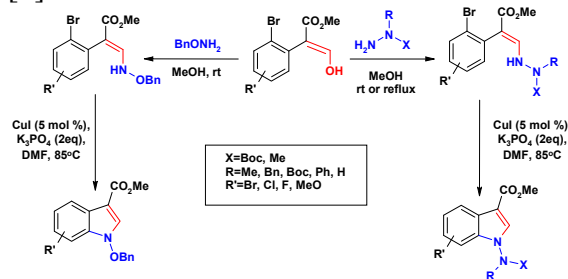


Схема 2

Затем мы решили распространить разработанную нами стратегию для синтеза простейшего представителя *N*-изопренильных индольных алкалоидов – метилового эфира 1-(1,1-диметилпропен-2-ил-1)-1H-индол-3-карбоновой кисло-

ты, выделяемого из грибов базидомицетов *Aporrhium saepe* (Схема 3) [4].

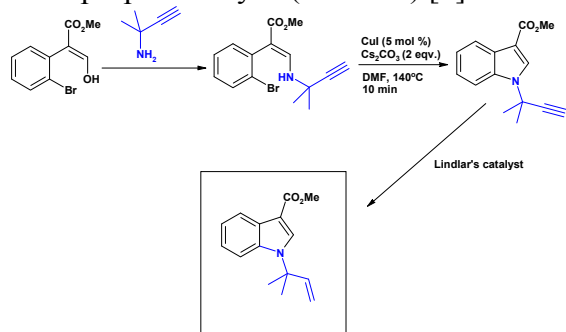


Схема 3

Далее мы изучили возможность синтеза 6-членных гетероциклических соединений. Нами был предложен высокоэффективный метод синтеза различных *N*-замещенных 1,4-бензоксазин- и 1,4-бензотиазин-2-карбоновых кислот, также был осуществлен синтез серии *N*-замещенных 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот (Схема 4). Эти соединения интересны, прежде всего, с позиций медицинской химии, также они служат важными интермедиатами в органическом синтезе. Все соединения были получены с выходами от средних до отличных. Кроме того, нами были обнаружены флуоресцентные свойства синтезированных бензоксазинов и бензотиазинов (Схема 4).

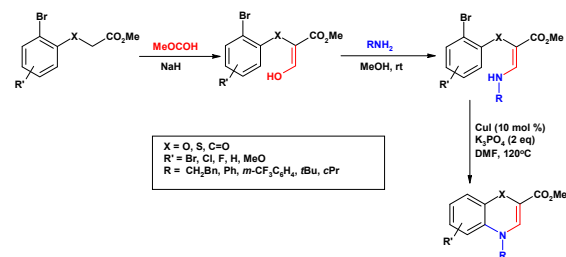


Схема 4

Таким образом, использование внутримолекулярной реакции Ульмана является эффективным методом синтеза гетероциклических соединений, причем использование медных катализаторов зачастую эффективно без добавления лигандов, реакции не требуют инертной атмосферы, также возможен синтез молекул, содержащих атомы и функциональные группы, использующиеся для дальнейшей модификации полученных соединений методами кросс-сочетаний.

Литература

1. Melkonyan F.S., Karchava A.V., Yurovskaya M.A., *J. Org. Chem.* 2008 (11), P. 4275-4278.
2. Melkonyan F.S., Golantsov N.E., Karchava A.V., *Heterocycles* 2008 (12), P. 2973-2980.
3. Melkonyan F.S., Topolyan A.P., Yurovskaya M.A., Karchava A.V., *Eur. J. Org. Chem.* 2008 (35), P. 5952-5956.
4. Мелконян Ф.С., Топольян А.П., Карчава А.В., Юровская М.А., ХГС 2008 (10), С. 1581-1584.

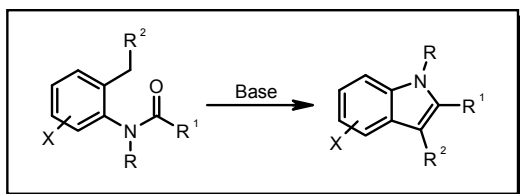
Новое применение фуранов в синтезе индолов

Учускин М.Г., Пилипенко А.С., Бутин А.В.

НИИ ХТС Кубанского государственного технологического университета, ул. Московская, д.2,
Краснодар, 350072, Россия; e-mail: alexander_butin@mail.ru

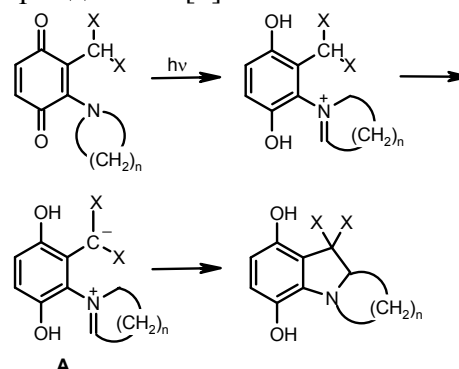
Индолы и их производные многие годы притягивают к себе неослабевающий интерес в первую очередь благодаря широкому спектру их биологической активности. Синтезу производных индола посвящены тысячи публикаций, немало книг и обзоров. Для лучшего понимания методов синтеза индольного ядра их обычно разделяют на разные группы. Одна такая классификация основана на типе реакций, используемых для синтеза индольного фрагмента: нуклеофильные или электрофильные циклизации, радикальные реакции, сигматропные перегруппировки, циклизации с участием карбенов или нитренов, процессы, катализируемые комплексами переходных металлов. Другой вариант классификации использует типы образующихся при формировании индольного ядра связей: *N*-C(2), C(2)-C(3) и т.д. При этом для образования любой связи используется широкий набор методов.

Впервые получение индола через формирование связи C(2)-C(3) было описано еще в 1886 г., когда индол был получен с небольшим выходом при перегонке над цинковой пылью *N*-ацетил-*o*-толуидина [1]. Эта реакция не имела препаративного значения, однако позднее Маделунг продемонстрировал, что то же превращение можно осуществить при нагревании *N*-ацетил-*o*-толуидина с основанием при температуре около 400°C [2]. Получение индолов нагреванием *N*-ацилированных *o*-алкиланилинов с основанием получило название *реакции Маделунга*.



Долгие годы этот процесс был основным методом синтеза индолов через об-

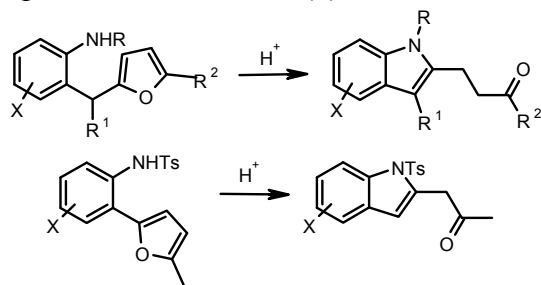
разование связи C(2)-C(3) несмотря на жесткие условия реакции (200-400°C даже при использовании амида натрия), что накладывает ограничения на присутствие в исходном анилиде многих функциональных групп. В последние годы было разработано множество модификаций этой реакции [3-6], которые позволили проводить ее в более мягких условиях, но, тем не менее, ни одной из них не удалось избежать тех или иных ограничений. Разработаны так же и другие методы формирования связи C(2)-C(3). В частности один из таких подходов основан на генерировании цвиттер-ионного интермедиата **A** [7].



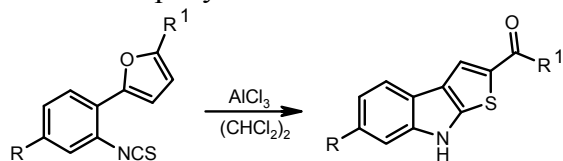
Описаны и другие процессы, ведущие к образованию аналогичного цвиттер-ионного интермедиата с последующей его циклизацией в производное индола [8]. Кроме того, иминиевый ион и двойную связь C=C в *орто*-положении также генерировали из *N*-арилпролина при действии POCl₃, что также вело к производным индола [9]. В последнем случае индол образуется в условиях кислотного катализа, что нехарактерно для процессов, протекающих через образование связи C(2)-C(3).

В ходе наших исследований кислотно-катализируемых реакций рециклизации фуранов мы установили, что как 2-(*o*-аминобензил)- [10, 11], так и 2-(*o*-аминофенил)фураны [12] можно превратить в 2-(оксоалкил)индолы в результате внутримолекулярной атаки нуклеофиль-

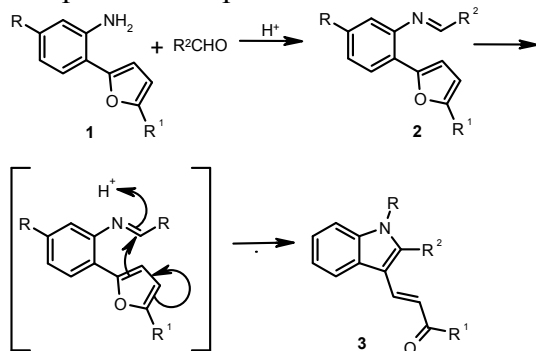
ного атома азота на протонированный фурановый цикл. В этих реакциях индольное ядро формируется в результате образования связи N-C(2).



С другой стороны, мы нашли, что производные тиено[2,3-*b*]индолов можно получить в результате электрофильной рециклизации 2-(2-изотиоцианоарил)фуранов в присутствии AlCl_3 [13, 14]. В этом случае образование индольного ядра происходило в результате формирования связи C(2)-C(3) путем взаимодействия нуклеофильного центра (фурановый цикл) и электрофильного, генерация которого осуществлялась в присутствии кислоты Льюиса.



Продолжая наши исследования в этой области, мы решили изучить возможность родственной рециклизации 2-(2-аминоарил)фуранов через образование иминевых ионов в условиях реакции Пикте-Шпенглера. Мы нашли, что взаимодействие аминов **1** и различных ароматических и гетероциклических альдегидов в присутствии кислых катализаторов приводит к производным индола **3**.



Основания Шиффа **2** могут быть полу-

чены при взаимодействии исходных реагентов в уксусной кислоте при комнатной температуре. Обработка соединений **2** кислотой так же приводит к индолам **3**.

Разработанный нами метод не требует жестких условий реакции и дает высокие выходы конечных продуктов.

В докладе обсуждается влияние реакционных условий на протекающие превращения.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 07-03-00352), министерства образования и науки РФ (проект № 2.1.1/4628) и фирмы Bayer HealthCare AG (Гермния).

Литература

1. J. von Mauthner, W. Suida, *Monatsh. Chem.*, 7, 230 (1886).
2. W. Madelung, *Chem. Ber.*, 45, 1128 (1912).
3. K. Smith, G.A. El-Hiti, G.J. Pritchard, A. Hamilton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2299 (1999).
4. K. Miyashita, K. Tsuchiya, K. Kondoh, H. Miyabe, T. Imanishi, *Heterocycles*, 42, 513 (1996).
5. D.A. Wacker, P. Kasireddy, *Tetrahedron Lett.*, 43, 5189 (2002).
6. Z. Wang, F. Ge, W. Wan, H. Jiang, J. Hao, *J. Fluorine Chem.*, 128, 1143 (2007).
7. M. Akiba, Y. Kosugi, M. Okuyama, T. Takada, *J. Org. Chem.*, 43, 181 (1978).
8. S. Minakata, Y. Kasano, H. Ota, Y. Oderaotoshi, M. Komatsu, *Org. Lett.*, 8, 3693 (2006).
9. J.R. Luly, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, 47, 2404 (1982).
10. A.V. Butin, T.A. Stroganova, I.V. Lodina, G.D. Krapivin, *Tetrahedron Lett.*, 42, 2031 (2001).
11. A.V. Butin, S.K. Smirnov, T.A. Stroganova, W. Bender, G.D. Krapivin, *Tetrahedron*, 63, 474 (2007).
12. A.V. Butin, *Tetrahedron Lett.*, 47, 4113 (2006).
13. A.V. Butin, F.A. Tsiunchik, V.T. Abaev, V.E. Zavodnik, *Synlett*, 1145 (2008).
14. V. Snieckus, J. Board, *Synfacts*, 690 (2008).

Взаимодействие замещенных изохинолинов с фуран-2,3-дионами и их производными

Халтурина В.В.,^a Шкляев Ю.В.,^a Алиев З.Г.,^b Масливец А.Н.^c

^a Институт технической химии УрО РАН, ул. Академика Королева, 3, Пермь, e-mail: vhalturina@abn-mail.ru.

^b Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка.

^c Пермский государственный университет, ул. Букирева, 15, Пермь.

В литературе имеются противоречивые сведения о взаимодействии 5-арилфуран-2,3-дионов с 3,3-диалкил-1-метил-3,4-дигидроизохинолинами. Описано образование продуктов как NH-ацилирования [1], так и β -CH-ацилирования [2] енаминоформы изохинолинов – соответственно N- или C-ароилпирувоилпроизводных. Нами предпринято исследование указанного взаимодействия для определения структуры образующихся продуктов современными физико-химическими методами исследования.

При взаимодействии 5-арилфуран-2,3-дионов (I) с 3,4-дигидроизохинолинами (II) (Схема № 1) в соотношении 1:1, проводимом путём кипячения в абс. хлороформе или абс. бензоле в течение 2-30 мин (до исчезновения ярко-желтой окраски исходного фурандиона) с хорошими выходами получены (2Z,5Z)-1-арил-3-гидрокси-5-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-пент-2-ен-1,4-дионы (III), структура которых подтверждена данными РСА (Рис. 1).

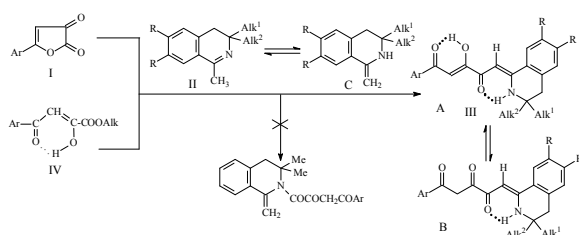


Схема № 1

Спектральные характеристики соединений (III) свидетельствуют о их существовании в растворе ДМСО-*d*₆ в смеси кетонной формы А и дикетонной формы В в соотношении ~9:1. Соединения (III) – продукты β -CH ацилирования фурандионами (I) енаминофрагмента таутомерной енаминоформы С изохинолинов (II).

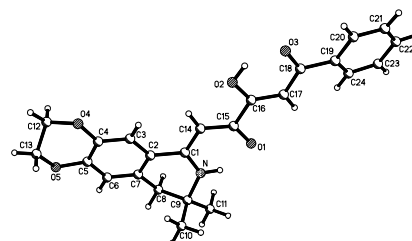


Рисунок 1

В продолжение этих исследований изучено взаимодействие (Z)-алкил 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов (алкиловых эфиров ароилпирувиновых кислот) (IV) с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами (II). Интерес к указанному взаимодействию вызван тем, что эфиры (IV) – продукты раскрытия цикла фурандионов (I) спиртами – обычно проявляют отличные от фурандионов (I) химические свойства. Эфиры (IV) могут быть синтезированы конденсацией Кляйзена ацетофенонов с диалкилсаламатами и являются более доступными соединениями, чем фурандионы (I).

При взаимодействии (Z)-алкил 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов (IV) с изохинолинами (II) (Схема 1) в соотношении 1:1, проводимом путём кипячения в среде абсолютного хлороформа в течение 5-7 ч при хроматографическом контроле за ходом реакции образуются соединения (III), идентифицированные путем сравнения с заведомо известными образцами. По-видимому, при указываемом взаимодействии происходит ацилирование группы β -CH таутомерной енаминоформы С изохинолинов (II) сложноэфирной группой соединений (IV), что является для них нехарактерным – обычно при реакциях соединений (IV) с нуклеофилами происходит замещение у наиболее электрофильного α -углеродного атома.

При взаимодействии соединений (III) с *о*-фенилендиамином (Схема № 2) в соотношении 1:1, проводимом путём кипячения в спирте или уксусной кислоте в течение 1 часа образуются *Z*-3-фенацилиден-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалоны (V), идентифицированные путём сравнения с заведомо известными образцами. На первой стадии взаимодействия происходит атака аминогруппой реагента атома углерода в положении 4 боковой цепи соединений (III) с отщеплением изохинолина (II).

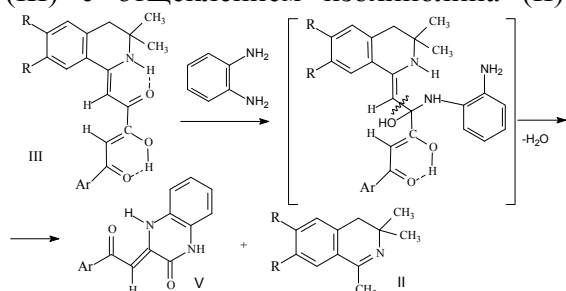


Схема № 2

При взаимодействии соединений (III) с гидразином (Схема № 3) в соотношении 1:1, проводимом путём кипячения в спирте в течение 30 мин образуются продукты атаки аминогруппами гидразина енолизovanного β-дикетонного фрагмента соединений (III) – 3,3-диметил-1-[3(5)-арил-1*H*-пиразол-5(3)-ил-*Z*-метилден]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины (VI), структура которых подтверждена данными РСА (Рис. 2).

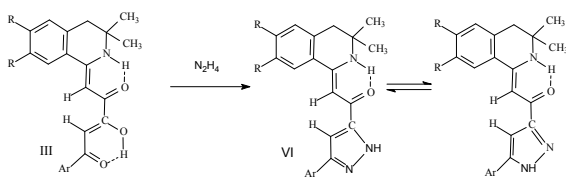


Схема № 3

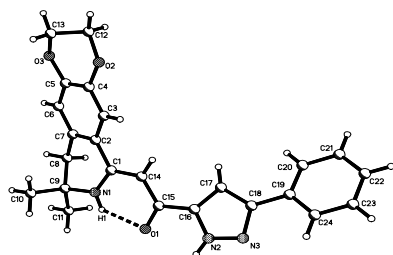


Рисунок 2

В продолжение описанных исследований нами предпринято исследование взаимодействия изохинолинов с ароилкетенами (VII), генерируемыми термическим декарбонилированием 5-арилфуран-2,3-дионов. Изучить указанное взаимодействие напрямую не удалось, поскольку изохинолины реагируют с фурандионами (I) при температуре, ниже требуемой для их термического декарбонилирования, поэтому для генерирования ароилкетенов использован другой метод – реакция термического отщепления молекулы ацетона из 6-арил-2,2-диметил-4*H*-1,3-диоксин-4-онов.

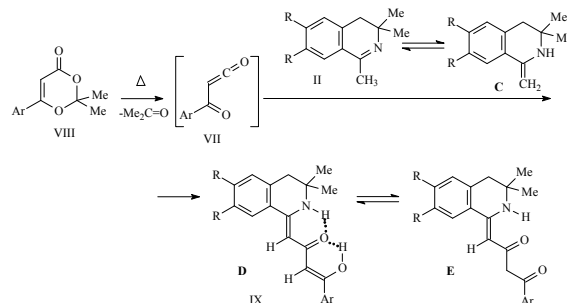


Схема № 4

При взаимодействии 6-арил-2,2-диметил-4*H*-1,3-диоксин-4-онов (VIII) с 3,3-диалкил-1-метил-3,4-дигидроизохинолинами (II) (Схема № 4) в соотношении 1:1, проводимом путём кипячения в абс. толуоле в течение 60 мин образуются продукты β-СН ацилирования ароилкетенами (VII) енаминофрагмента таутомерной енаминоформы изохинолина – (1*Z*,3*Z*)-4-арил-4-гидрокси-1-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-бут-3-ен-4-оны (IX), структура которых подтверждена данными РСА (Рис. 3). Спектральные характеристики соединений (IX) свидетельствуют о их существовании в растворе ДМСО-*d*₆ в виде смеси кетенольной формы D и дикетонной формы E в соотношении ~9:1.

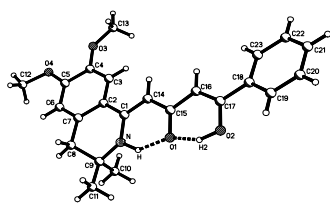


Рисунок 3

При взаимодействии соединений (IX) с гидразином (Схема № 5) в соотношении 1:1, проводимом путём кипячения в спирте в течение 60 мин образуются продукты атаки аминогруппами гидразина енолизированного β -дикетонного фрагмента соединений (IX) – 3,3-диалкил-1-[3(5)-арил-1*H*-пиразол-5(3)-ил)метиле]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины (X).

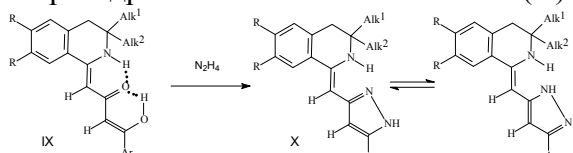


Схема № 5

При взаимодействии 5-арилфуран-2,3-дионов (I) с амидами изохинолинилиденуксусных кислот (XII) (Схема № 6) в соотношении 1:1, проводимом путём кипячения в абс. бензоле в течение 2 ч образуются 3-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-4-(2-оксо-2-фенилэтилиден)пирролидин-2,5-дионы (XIII).

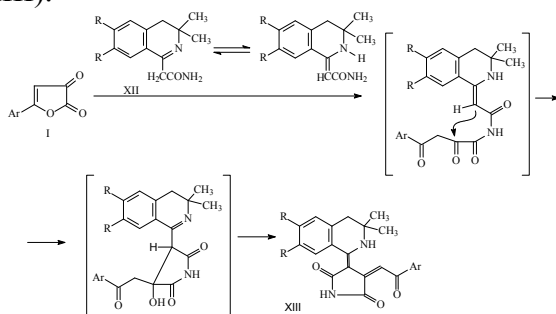


Схема № 6

Образование соединений (XIII) происходит вследствие ацилирования первичной группы NH_2 амидов изохинолинилиденуксусных кислот (XII) карбонильной группой в положении 2 5-арилфуран-2,3-дионов (I) с последующим раскрытием

фурандионного цикла по связи $\text{O}^1\text{-C}^2$ и с дальнейшей внутримолекулярной циклизацией и отщеплением молекулы воды.

При взаимодействии 6-арил-2,2-диметил-4*H*-1,3-диоксин-4-онов (VIII) с амидами изохинолинилиденуксусных кислот (XII) (Схема № 7) в соотношении 1:1, проводимом путём кипячения в абс. бензоле в течение 2 ч образуются 4-арил-3-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)пиридин-2,6(1*H*,3*H*)-дионы (XIV).

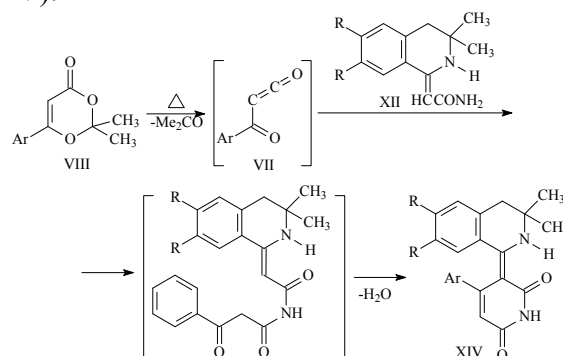


Схема № 7

Образование соединений (XIV) происходит вследствие ацилирования первичной группы NH_2 амидов изохинолинилиденуксусных кислот (XII) ароилкетенами (VII), генерируемыми при термическом отщеплении молекулы ацетона из диоксидов (VIII), с последующей внутримолекулярной циклизацией.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 07-03-96036, 08-03-01032).

Литература

1. Андрейчиков Ю.С., Шкляев В.С., Александров Б.Б., Ионов Ю.В., Вахрин М.И., *ХГС*, 420 (1982).
2. Шкляев Ю.В., Масливец А.Н., *ЖОрХ*, 32, 319 (1996).

Синтетические возможности системы 1,3-диметил-2,4-диоксо-1H,2H,3H,4H-пирано[4,3-d]пиримидиния

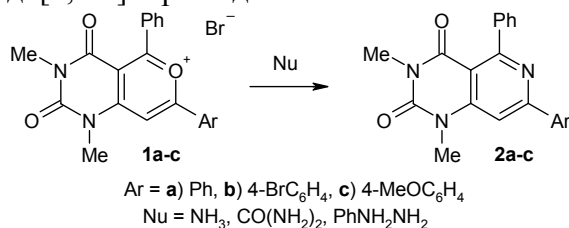
Цупак Е.Б., Коструб В.В.

Южный федеральный университет, ул. Зорге, д. 7,
Ростов-на-Дону, 344090, Россия e-mail: dastr@yandex.ru

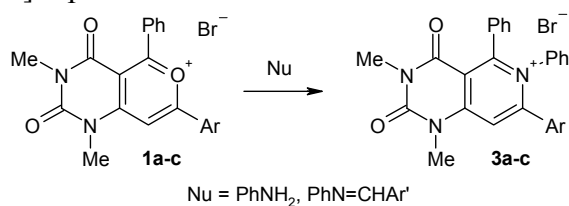
Соли пирилия и полиядерные гетероциклы на их основе представляют один из интереснейших классов органических соединений [1,2].

Ранее нами были разработаны удобные методы получения солей пирано[4,3-d]пиримидиния и продемонстрирована их высокая реакционная способность [3]. В настоящей работе показано практическое применение синтетических возможностей этой гетероциклической системы.

При нагревании бромидов **1a-c** с аммиаком, ацетатом аммония, мочевиной или фенилгидразином происходит их рециклизация в соответствующие пиридо[4,3-d]пиримидины **2a-c**.

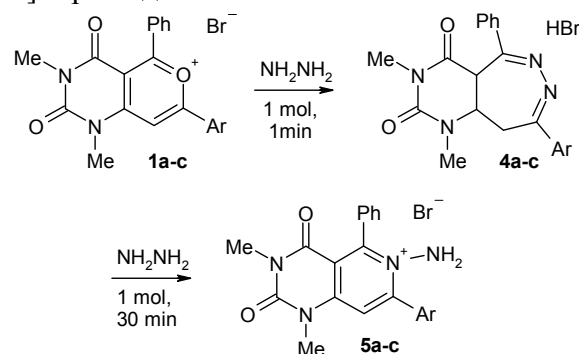


Реакция с первичными аминами и основаниями Шиффа с хорошими выходами приводит к солям N-арилпиридо[4,3-d]пиримидиния **3a-c**.

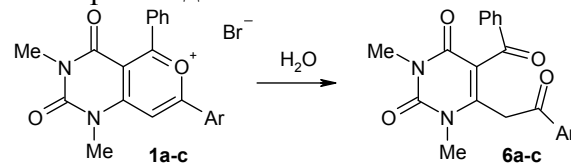


Взаимодействие солей пирано[4,3-d]пиримидиния **1** с гидразином в зависимости от условий проведения реакции позволяет получать продукты двух типов. При кратковременном нагревании с эквимольным количеством гидразина бромиды пирилия **1a-c** превращаются в пиримидо[5,4-d][1,2]дiazепины **4a-c**, тогда как при действии на соединения **1a-c** или **4a-c** избытком гидразина в течение 30 минут происходит их рециклизация в

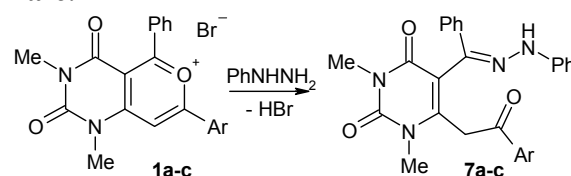
бромиды N-аминопиридо[4,3-d]пиримидиния **5a-c**.



В результате обработки солей пирано[4,3-d]пиримидиния **1a-c** органическими растворителями, содержащими воду, пирилийевый цикл претерпевает раскрытие с образованием дикарбонильных производных **6a-c**.



Действие фенилгидразина на бромиды пирано[4,3-d]пиримидиния **1a-c** при комнатной температуре также приводит к раскрытию пирилийевого ядра, в результате чего были получены гидразоны **7a-c**.



Строение гидразонов **7** было доказано методом РСА.

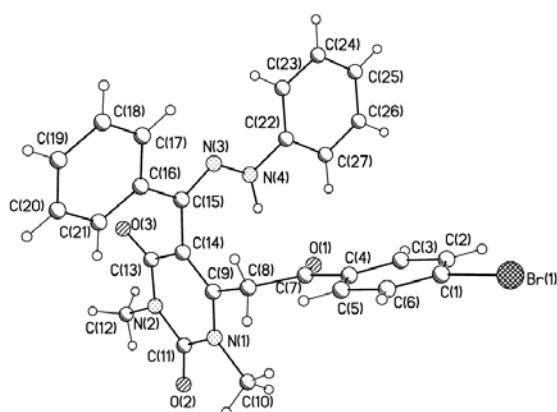
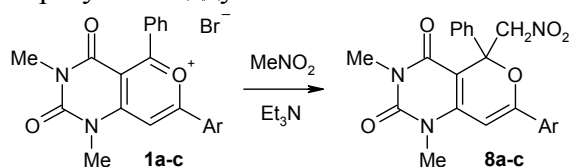


Рис. Молекулярная структура гидразона **7b**.

Наряду с реакциями раскрытия и рециклизации пирилиевого цикла соли пирано[4,3-*d*]пиримидиния **1** способны к присоединению нуклеофила. Так, при взаимодействии бромидов **1a-c** с нитрометаном в присутствии триэтиламина образуются аддукты **8a-c**.



Строение соединений **8** подтверждено методом РСА.

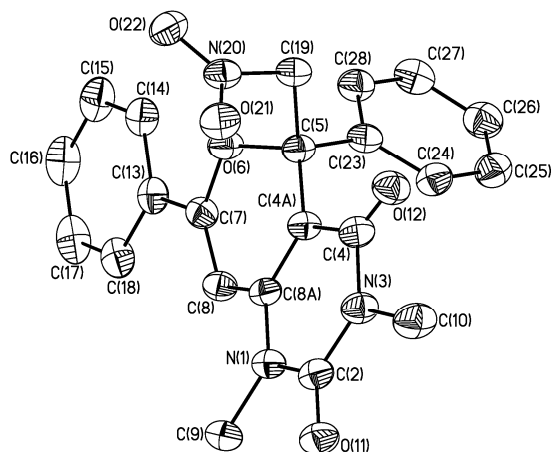


Рис. Молекулярная структура 5-нитрометил-пирано[4,3-*d*]пиримидина **8a**.

Таким образом, в работе показано, что система 1,3-диметил-2,4-диоксо-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-пирано[4,3-*d*]пиримидиния обладает большим синтетическим потенциалом. В реакциях солей пирано[4,3-*d*]пиримидиния с нуклеофилами могут быть получены разнообразные производные 1,3-диметилурацила.

Литература

1. Balaban A.T., Dinculescu A., Dorofeenko G.N., Fischer G.W., Koblik A.V., Mezheritskii V.V., Schroth W., Pyrylium salts: synthesis, reactions and physical properties, // *Adv. Heterocycl. Chem., Supplement 2*. – Acad. Press, New-York. –1982. –P. 1.
2. Kuznetsov E.V., Shcherbakova I.V., Balaban A.T. // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 1990. –Vol. **50**. –P. 157.
3. Цупак Е.Б., Шевченко М.А., Коструб В.В., Ткаченко Ю.Н. // *Известия АН. Сер. Хим.* – 2007. – С. 2251.

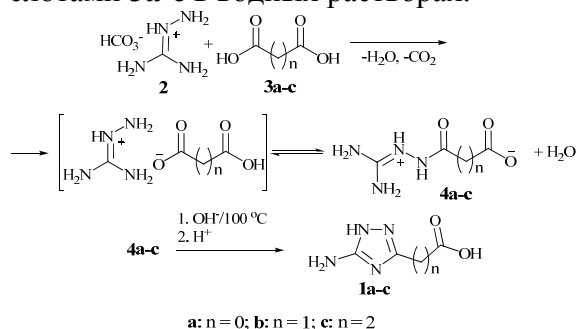
Синтез и свойства 5-амино-1,2,4-триазол-3-илалканкарбоновых кислот

Чернышев В.М., Чернышева А.В., Старикова З.А., Тараушич В.А.

Южно-Российский государственный технический университет, ул. Просвещения, д.132, Новочеркасск, 346428, Россия e-mail: tnw@novoch.ru

Институт элементоорганических соединений имени А. Н. Несмеянова, Москва, 117813, Россия.

5-Амино-1,2,4-триазолкарбоновые кислоты (**1**) представляют интерес в качестве реагентов для получения разнообразных производных 1,2,4-триазола благодаря наличию в их молекулах двух функциональных групп и реакционно-способного триазольного цикла. Основным методом синтеза этих соединений является нагревание солей аминогуанидина с дикарбоновыми кислотами, которые получают *in situ* из гидрокарбоната аминогуанидина (**2**) и кислот **3**, с последующей циклизацией образовавшихся гуанилгидразидов **4** в щелочной среде [1, 2]. Реакция **2** с щавелевой кислотой (**3a**) позволяет получать соединение **1a** с выходом 85-90%, однако с малоновой кислотой (**3b**) выход соединения **1b** не превышает 15%, а с янтарной кислотой (**3c**) получить соединение **1c** в условиях методик [1, 2] не удастся. В целях разработки технологии получения соединений **1** нами изучены кинетические и термодинамические закономерности реакции аминогуанидина с дикарбоновыми кислотами **3a-c** в водных растворах.



Установлено, что выход соединений **1a-c** определяется главным образом выходом гуанилгидразидов **4a-c** на стадии ацилирования аминогуанидина дикарбоновой кислотой. Показано, что в водных растворах эта реакция является обратимой кислотно-катализируемой и в случае кислот **3b,c** приводит к образованию смеси моно- и дигуанилгидразидов. В

реакции аминогуанидина с **3a** образуется преимущественно моногуанилгидразид щавелевой кислоты (**4a**). Это связано, прежде всего, с низкой растворимостью **4a**, выпадением его в осадок по мере образования и смещением равновесия, что и обуславливает высокую селективность. Экспериментально определены константы равновесия реакций образования гуанилгидразида ($K_{ГГМК}$) и дигуанилгидразида ($K_{ДГГМК}$) малоновой кислоты в интервале pH 0.5-1.3 (таблица 1) и рассчитаны тепловые эффекты этих реакций, которые составили соответственно $\Delta H_{ГГМК} = -27.5 \pm 2.0$ кДж·моль⁻¹, и $\Delta H_{ДГГМК} = -34.6 \pm 5.3$ кДж·моль⁻¹.

Таблица 1. Константы равновесия $K_{ГГМК}$ и $K_{ДГГМК}$ при температуре t

$t, ^\circ\text{C}$	$K_{ГГМК}, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1}$	$K_{ДГГМК}, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1}$
50	8.9 ± 0.1	1.29 ± 0.05
60	6.1 ± 0.2	0.90 ± 0.05
63	5.4 ± 0.2	0.84 ± 0.07
71	4.9 ± 0.2	0.58 ± 0.05

Скорость образования гуанилгидразидов существенно зависит как от природы дикарбоновой кислоты (таблица 2), так и кислотности среды.

Таблица 2. Эффективные константы скорости k реакции аминогуанидина с кислотами **3a-c** при 80 °C и pH 1.0

$k, \text{л} \cdot (\text{моль} \cdot \text{мин})^{-1}$		
3a	3b	3c
0.075 ± 0.003	0.0081 ± 0.0015	0.0060 ± 0.0012

Реакция аминогуанидина с малоновой кислотой в интервале pH 0.5-1.3 протекает по механизму, характерному для реакций карбоновых кислот с аминами в условиях кислотного катализа [3], однако в роли нуклеофила выступает монопротонированная форма аминогуанидина (АГ). Последнее обусловлено очень высокой основностью аминогуанидина (pK_a 11.5), но сохранением у протонированной формы нуклеофильных свойств [4]. Скорость реакции описывается

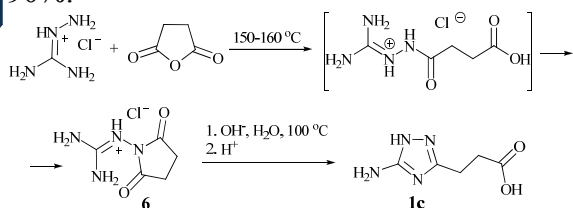
уравнением:

$$\frac{dc_{\text{ГТМК}}}{d\tau} = k_1 \cdot c_{\text{АГ}} \cdot c_{\text{МК}} \cdot c_{\text{H}_3\text{O}^+} - k_{-1} \cdot c_{\text{ГТМК}} \cdot c_{\text{H}_3\text{O}^+}$$

где k_1 и k_{-1} – константы скорости прямой и обратной реакций, $c_{\text{АГ}}$ и $c_{\text{МК}}$ – концентрации монопротонированной формы амингуанидина и недиссоциированной формы малоновой кислоты, $c_{\text{МК}}$ – концентрация протонированной формы гуанилгидразида **4b**. По уравнению Аррениуса рассчитаны энергии активации (E_a) и предэкспоненциальные множители (A), которые составили: для прямой реакции $E_a = 42.1 \pm 3.0$ кДж·моль⁻¹, $A = (9.93 \pm 0.1) \cdot 10^4$, для обратной реакции $E_a = 69.6 \pm 3.5$ кДж·моль⁻¹, $A = (3.33 \pm 0.48) \cdot 10^8$.

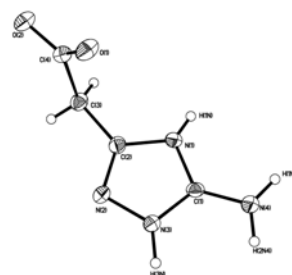
Таким образом, для получения соединений **1b,c** с приемлемым выходом стадию синтеза гуанилгидразидов необходимо проводить в условиях кислотного катализа ($\text{pH} \leq 1$). На основании термодинамических и кинетических данных нами проведена оптимизация стадии синтеза гуанилгидразидов малоновой кислоты и разработан усовершенствованный способ получения соединения **1b** (выход 44-51%) совместно с 3,3'-метиленис(5-амино-1*H*-1,2,4-триазолом) (**5**) (выход 26-29%), который образуется при циклизации дигуанилгидразида малоновой кислоты. Разделение соединений **1b** и **5** основано на различии их кислотно-основных свойств.

Для получения соединения **1c** нами предложен селективный метод синтеза, основанный на реакции гидрохлорида амингуанидина с янтарным ангидридом с последующей рециклизацией образовавшегося гидрохлорида 2-*N*-сукцинимидогуанидина (**6**) в щелочной среде. Общий выход **1c** составляет 80-90%.



Соединения **1** являются амфотерными и способными к таутомерии, поэтому для

них можно предположить существование нескольких таутомерных форм, в том числе и цвиттерионных. Мы установили, что кислота **1b** имеет $\text{pK}_a = 4.85 \pm 0.03$ (отщепление протона) и 2.71 ± 0.05 (присоединение протона), тогда как этиловый эфир этой кислоты (соединение с закрепленной таутомерной формой) имеет $\text{pK}_a = 3.81 \pm 0.03$ (присоединение протона). Различие более, чем на 1 в величинах pK_a кислоты и эфира для присоединения протона свидетельствует в пользу того, что **1b** в водном растворе находится преимущественно в форме цвиттериона. В кристаллическом состоянии цвиттерионное строение **1b** подтверждено с помощью РСА:



Кислота **1c** имеет $\text{pK}_a = 5.19 \pm 0.04$ (отщепление протона) и 3.67 ± 0.05 (присоединение протона), а ее этиловый эфир – 4.32 ± 0.05 (присоединение протона). Эти величины позволяют предположить, что в водном растворе нейтральная форма кислоты **1c** находится в равновесии с цвиттерионом. По данным РСА в кристаллосольвате соединения **1c** с диметилформамидом содержится 72% нейтральных и 28% цвиттерионных молекул (протон карбоксильной группы разупорядочен).

Литература

1. Кофман Т.П., Уварова Т.А., Карцева Г.Ю. *ЖОрХ*, 31(2), 271 (1995).
2. Abdel-Megeed A.M., Abdel-Rahman H.M., Alkaramany G.S., El-Gendy A. *Eur. J. Med. Chem.* 44(1), 117 (2009).
3. Aman A.M., Brown R.S. *J. Am. Chem. Soc.*, 121(19) 4598 (1999).
4. Bharatam P.V., Iqbal P., Malde A., Tiwari R. *J. Phys. Chem. A*, 108(47) 10509 (2004).

Взаимодействие дихлорнитробензофуроксана с аминами и их производными

Чугунова Е.А.¹, Касымова Э.М.², Бурилов А.Р.², Юсупова Л.М.¹, Пудовик М.А.²

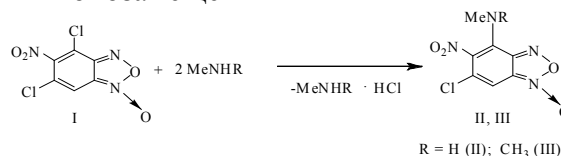
¹Казанский государственный технологический университет,
Россия, 420015, Казань, ул. К. Маркса, 68.

²Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова
Казанского научного центра Российской академии наук,
Россия, 420088 Казань, ул. Акад. Арбузова, 8. Факс: (843 2) 75 2253.
E-mail: elmirak@iopc.knc.ru.

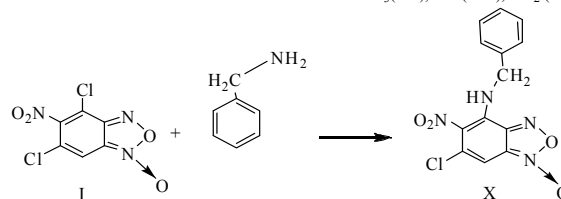
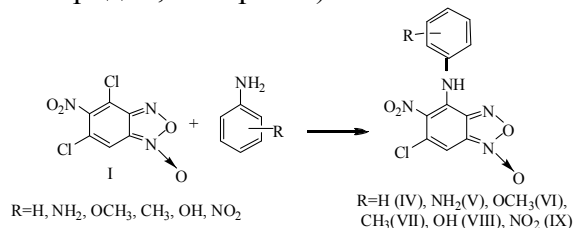
Многообразие микроорганизмов, вызывающие их к используемым лекарственным веществам является причиной непрекращающегося поиска новых биологически активных веществ. Производные бензофуроксана, обладающие широким спектром биологической активности, проявляют себя в качестве эффективных фунгицидов, бактерицидов, акарицидов[1]. Поэтому актуальной задачей является развитие методов функционализации бензофуроксанов, в частности, введение структурных фрагментов, включающих атомы азота. В этом плане в качестве базовых соединений несомненный интерес представляют моно- и динитробензофуроксаны, имеющие в составе молекулы атомы галогенов. Ранее при изучении взаимодействия 4,6-дихлор-5,7-динитробензофуроксана с алифатическими и ароматическими аминами было показано, что в реакции участвуют оба атома хлора, что приводит к образованию продуктов замещения [2, 3]. Объектом исследований данной работы является 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксан. Нами исследованы реакции 4,6-дихлор-5-нитробензофуроксана с аминами, диаминами и их производными.

В отличие от дихлординитробензофуроксана реакция аминирования 4,6-дихлор-5-нитробензофуроксана (I) алифатическими аминами дает иной синтетический результат. Подвижность атомов хлора в этом соединении существенно различается. В реакции замещения, несмотря на использование избытка амина, участвует только атом хлора в четвертом положении бензольного кольца. В результате были выделены продук-

ТЫ МОНОЗАМЕЩЕНИЯ

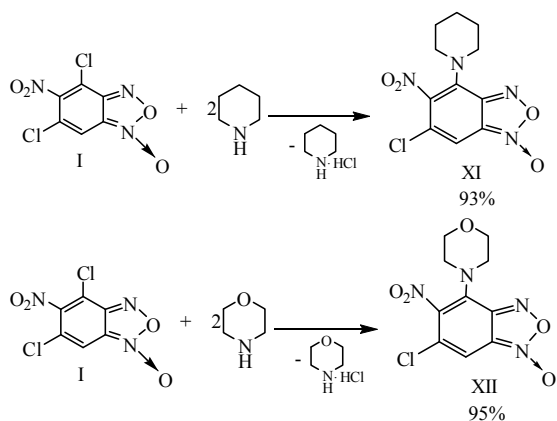


В продолжение исследований мы провели реакции 4,6-дихлор-5-нитробензофуроксана (I) с ароматическими аминами (анилин, фенилендиамин, о – аминофенол, п – анизидин, о – толуидин, м – нитроанилин, бензиламин) и с гетероциклическими аминами (морфолин, пиперидин, пиперазин).

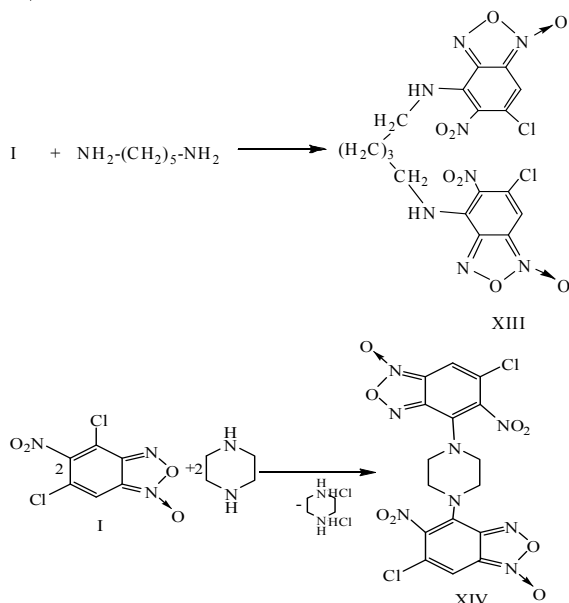


Длительность реакций 4,6-дихлор-5-нитробензофуроксана с нуклеофилами анилинового ряда зависит от природы заместителя амина. Реакции с анилинами, имеющими донорные заместители заканчиваются в течение 30 мин. При наличии такого заместителя как нитро-группа (м-нитроанилин) продолжительность увеличивается до двух часов. О-нитро- и п-нитроанилины не вступают в реакцию.

Морфолин и пиперидин выбраны не случайно, так как сами обладают высокой биологической активностью и могут в качестве фармакоформных групп усиливать биологическую активность исходного бензофуроксана.



Установлено, что в реакции описанные выше, могут быть с успехом вовлечены диамины. В результате взаимодействия бензофуроксана (I) с диаминопентаном и пиперазином в эквимольном соотношении получены продукты двойного замещения.



Таким образом в проделанной работе мы провели синтез новых соединений на основе

4,6-дихлор-5-нитробензофуроксана и алифатических, гетероциклических и ароматических аминов, исследовали строение полученных соединений методами ЯМР ^1H , ИК-спектроскопии, РСА. Мы предполагаем, что продукты на основе взаимодействия 4,6-дихлор-5-нитробензофуроксанов с аминами могут проявлять высокую биологическую активность.

Литература

1. Хмельницкий Л.И., Новиков С.С., Годовикова Т.И. Химия фуроксанов: Реакции и применение. М.: Наука, 1996. 384 с.
2. Спатлова Л.В., Юсупова Л.М., Фаляхов И.Ф. // Материалы всероссийской школы-конференции по органическому синтезу «Органический синтез в новом столетии». Санкт-Петербург. 2002. С. 94.
3. Е.А. Чугунова, Л.М. Юсупова, А.Р. Бурилов, Э.М. Касимова, М.А. Пудовик. 4,6-динитро-бензофуроксаны, содержащие аминокетальные фрагменты // Журнал общей химии. 2007. Т. 77. Вып. 7, с 1229-1230.

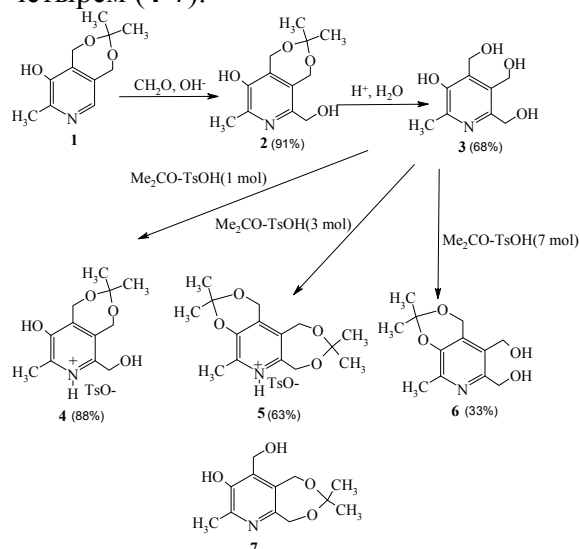
Синтез и селективная функционализация новых 6-замещенных производных пиридоксина

Штырлин Н.В., Пугачев М.А., Рахимова З.М., Штырлин Ю.Г.

Казанский государственный университет им В.И. Ульянова-Ленина, ул. Кремлевская, д.18, Казань, 420008, Россия, e-mail: NikitaShtyrlin@rambler.ru

Витамин В₆ (в виде пиридоксина, пиридоксала и пиридоксамина) и его производные входят в состав более полу-сотни ферментов. В литературе имеется большое количество публикаций, посвященных модификации витамина В₆ по различным положениям пиридинового кольца, однако его 6-замещенные производные изучены мало

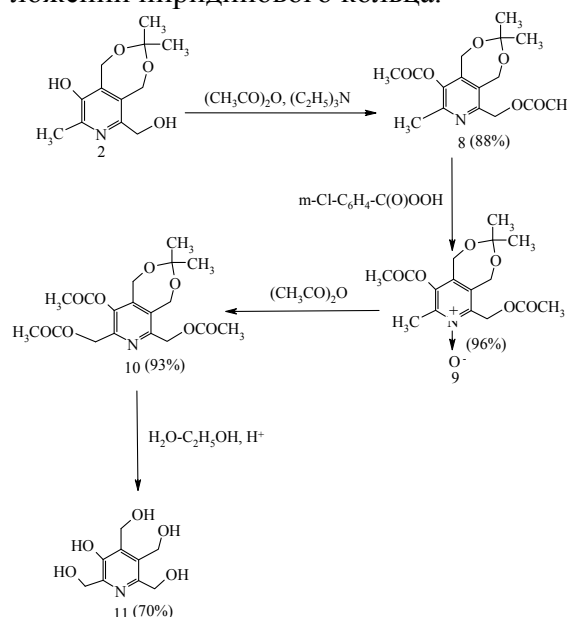
Циклические ацетониды пиридоксина представляют значительный теоретический и практический интерес для его дальнейшей селективной модификации [1-2]. Для 6-метил-2,3,4-тригидроксиметилпиридин-5-ола (**3**), который был получен гидроксиметилированием соединения **1** в щелочных условиях с последующим снятием кетальной защиты в кислой среде [3], число возможных циклических ацетонидов равно четырем (**4-7**).



Путем варьирования концентрации кислотного катализатора в реакции ацетонирования были получены три из них (**4**, **5** и **6**). Квантовохимические расчеты относительной устойчивости изомерных моноацетонидов по методу AM1 показали, что наиболее стабильным является шестичленный кеталь **6**, а наименее стабильным - не обнаруженный нами кеталь **7**.

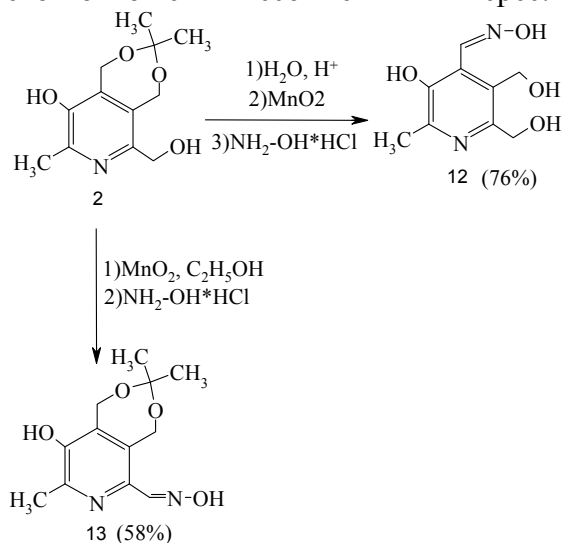
Строение всех полученных ацетонидов подтверждено данными ПМР спектроскопии, элементного анализа и РСА, причем соединение **4** кристаллизуется в двух полиморфных модификациях.

Также нами разработан метод синтеза ранее не известного производного пиридоксина **11** содержащего гидроксиметильные группы во втором и шестом положении пиридинового кольца.



Важнейшим направлением модификации полученных 6-замещенных производных было селективное окисление гидроксиметильных групп соединения **3** до соответствующих альдегидов, которые интересны как аналоги пиридоксала, потенциально обладающие широким спектром биологической активности. Использование для их получения методик, где в качестве окислителя выступала селенистая кислота или пиридиний хромат [4-5], не позволило выделить целевой альдегид, из-за сильного осмоления реакционной смеси. Использование в качестве окислителя диоксида марганца, с дальнейшей *in situ* обработкой полученного альдегида солянокислым гидроксилмином, позволило нам провести селективное

окисление соединения **2** в кислой и нейтральной средах, причем окисление в кислой среде региоселективно проходит по четвертому положению пиридинового кольца, что подтверждено РСА соответствующего оксима **12**. Стоит отметить, что пиридиновые оксимы уже более 40 лет используются как эффективные antidotes при отравлениях фосфорорганическими веществами [6], поэтому полученные нами аналоги представляют в этом отношении несомненный интерес.



Литература

1. Korytnyk W. *J. Org. Chem.*, 27, 3724 (1962).
2. Петухов А.С., Стрельник А.Д., Федоренко В.Ю., Литвинов И.А., Лодочникова О.А., Штырлин Ю.Г., Климовицкий Е.Н. *ЖОХ*. 77, 1339 (2007).
3. Штырлин Н.В., Стрельник А.Д., Сысоева Л.П., Лодочникова О.А., Климовицкий Е.Н., Штырлин Ю.Г., *ЖОрХ*, Рег. № 314
4. Micovic V.W., Michailovic M.L., *Rec. trav. Chem.*, 71, 970 (1952)
5. Korytnyk W., Kris E. J., Singh R. P., *J. Org. Chem.*, 29 (3), 574–579 (1964)
6. Jekanovic M., Stojkovic M.P., *Eur. J. Pharm.* 553, 10-17 (2006)

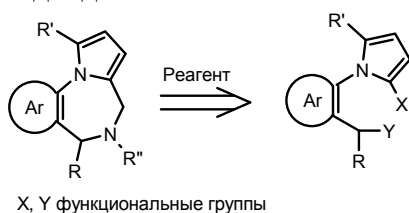
Фуран в синтезе пирроло[1,2-а][1,4]дiazепинов

Шербинин В.А., Неволлина Т.А., Бутин А.В.

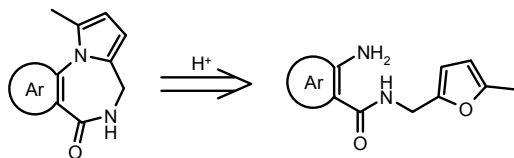
НИИ ХГС Кубанского государственного технологического университета, ул. Московская, д.2, Краснодар, 350072, Россия; e-mail: alexander_butin@mail.ru

Пирроло[1,2-а][1,4]бензодиазепины проявляют седативные, антиконвульсантные, миорелаксантные, психотропные свойства. Кроме того, производные пирроло[1,2-а][1,4]бензодиазепина показали анальгетическую, фунгицидную, и противовоспалительную активность.

Существующие методы синтеза этого класса соединений предполагают использование готовых 1-арилпирролов и настраивание diaзепинового цикла [1-7]. К сожалению, исходные 1-арилпирролы чувствительны к гидролизу и присутствию многих электрофильных реагентов, а их синтез сам по себе представляет достаточно сложную задачу, что существенно ограничивает использование этих подходов.

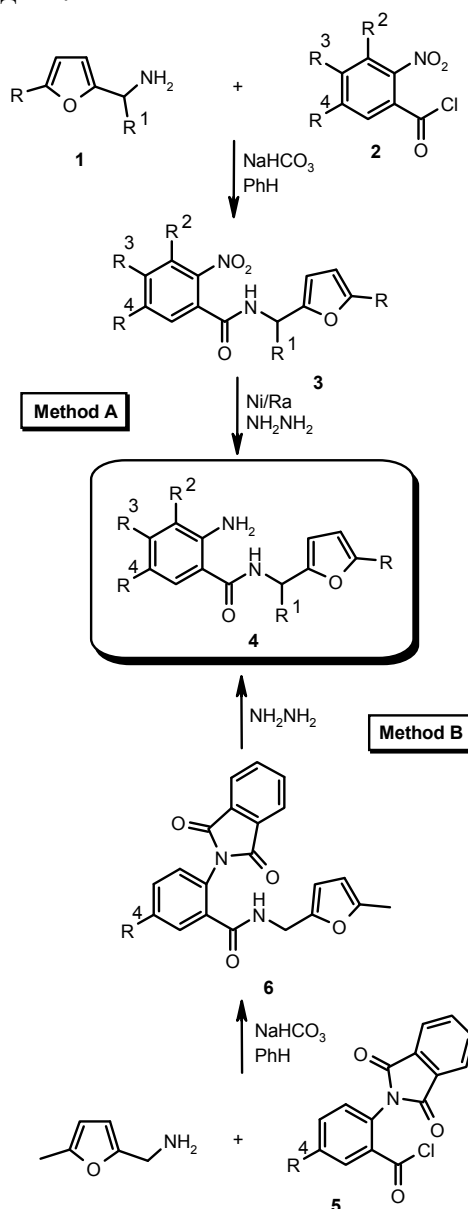


Недавно нами предложен принципиально иной подход к созданию пирроло[1,2-а][1,4]бензодиазепинового фрагмента на основе кислотно-катализируемой рециклизации *N*-(2-аминобензоил)-5-метилфурфуриламина [8], который позволяет одновременно формировать как diaзепиновый, так и пиррольный цикл.



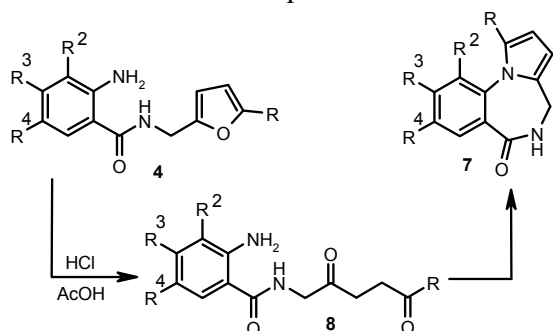
Мы использовали два метода синтеза *N*-(фурфурил)антраниламидов. В методе А фурфуриламины **1** ацилировали хлорангидридами 2-нитробензойных кислот **2** с образованием нитроамидов **3**, восстановление которых гидразин-гидратом в присутствии Ni/Ra приводило к соединениям **4**. Метод В основан на превращении легко доступных производных

антраниловой кислоты в хлорангидриды 2-(фталимидо)бензойных кислот **5**. Взаимодействие последних с 5-метилфурфуриламином в бензоле в присутствии NaHCO₃ дает амиды **6**, которые в результате стандартной процедуры превращены в соответствующие антраниламиды **4**.

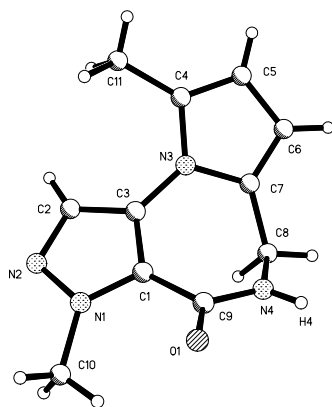


Рециклизацию полученных фурфуриламидов **4** осуществляли путем их обработки раствором концентрированной соляной кислоты в уксусной кислоте при комнатной температуре, что приводило в

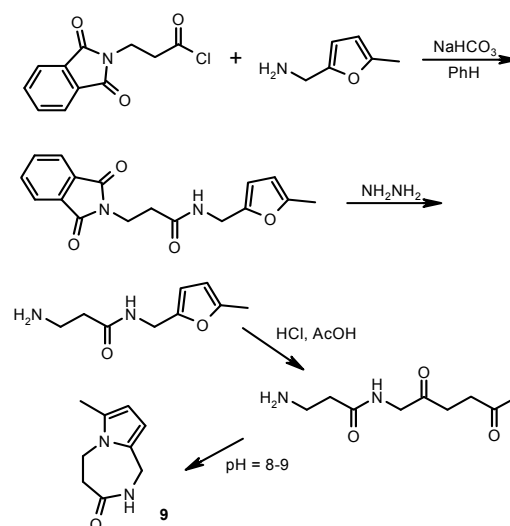
большинстве случаев к целевым продуктам **7** с хорошими выходами. Рассматриваемая рециклизация начинается с протолитического раскрытия фуранового цикла с образованием дикетонов **8**, которые далее вступают во внутримолекулярную реакцию Пааля-Кнорра с участием аминогруппы фрагмента антралиновой кислоты. В ряде случаев дикетоны **8** были выделены из реакционной смеси.



Обсуждаемая реакция может быть применена также для рециклизации гетероциклических аналогов *N*-(фурфурил)антралиламидов. Мы изучили рециклизацию фурфуриламидов 4-амино-2*H*-пиразол-3-карбоновых кислот в пиразоло[3,4-*f*]пирроло[1,2-*a*][1,4]дизепин-4(3*H*)-ны, структура которых однозначно была доказана методом РСА.



Разработанная нами стратегия была применена и для синтеза пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодизепаинового каркаса **9** не аннелированного ни с ароматическим, ни с гетероциклическим циклом.



В докладе обсуждается влияние структурных и электронных факторов на ход протекающих превращений и границы применимости указанной реакции.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 07-03-00352), министерства образования и науки РФ (проект № 2.1.1/4628) и фирмы Bayer HealthCare AG (Германия).

Литература

1. T. Hara, Y. Kayama, T. Mori, K. Itoh, H. Fujimori, T. Sunami, Y. Hashimoto, S. Ishimoto, *J. Med. Chem.*, 21, 263 (1978).
2. S. Massa, M. Artico, A. Mai, F. Corelli, M. Botta, A. Tafi, G. C. Pantaleoni, R. Giorgi, M. F. Coppolino, A. Cagnotto, M. Skorupska, *J. Med. Chem.*, 35, 4533 (1992).
3. X. Feng, J.-C. Lancelot, A.-C. Gillard, H. Landelle, S. Rault, *J. Heterocycl. Chem.*, 35, 1313 (1998).
4. I. Rault, M.-P. Foloppe, S. Rault, M. Robba *Heterocycles*, 36, 2059 (1993).
5. M. Boulouard, S. Rault, P. Dallemagne and M. Robba, *Heterocycles*, 41, 515 (1995).
6. D. Korakas, A. Kimbaris, G. Varvounis, *Tetrahedron*, 52, 10751 (1996).
7. A. P. Ilyn, A. S. Trifilenkov, J. A. Kuzovkova, S. A. Kutepov, A. V. Nikitin, A. V. Ivachtchenko, *J. Org. Chem.*, 70, 1478 (2005).
8. T.A. Stroganova, A.V. Butin, V.K. Vasilin, T.A. Nevolina, G.D. Krapivin, *Synlett*, 1106 (2007).

Reaction of pyromellitic acid and some its derivatives with phenylhydrazine

Bulavka V. N., Aristov V. F.

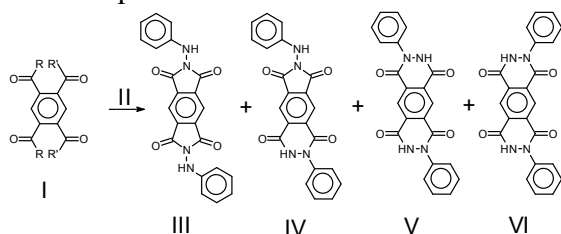
Research institute of cosmic and aviation materials Co., Ltd. Mendelev sq. 2, bldg. 31, Pereslavl-Zalesskiy
Yaroslavl reg., 152020, Russian Federation.

e-mail v-bulavka@niikam.ru, v.bulavka@mail.ru

1,2,4,5-Benzenetetracarboxylic (pyromellitic) acid (**I**) derivatives are widely used as various functional materials. Thus, condensation products of **I** with aromatic 1,2-diamines are used in high-temperature thermoelectric elements [1], as dyes and pigments [2], diimide structure polymers of **I** with various diamines, especially, with oxydianiline is important construction material in cosmic and aviation technique [3]. So, investigations of these compounds reactions with new reagents are still of interest.

Reactions of **I** and its derivatives with hydrazine earlier were extensively investigated. Pyromellitic branch in these reactions was transformed to 2,3,7,8-tetrahydropyridazino[4,5-g]phthalazine-1,4,6,9-tetrone, bearing three linear hexamembered cycles [4].

Reaction of **I** and its derivatives with phenylhydrazine (**II**) was not investigated earlier. Here we present results of these studies.

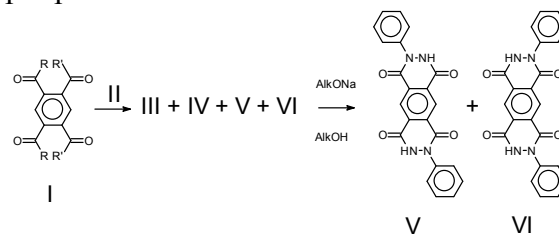


a) $R = R' = \text{OH}$; b) $R + R' = \text{O}$; c) $R + R' = \text{NH}$

Contrary to behavior of unsubstituted hydrazine, action of **II** on **Ia-c** in acetic acid at reflux leads to 2,6-bis(phenylamino)benzo[1,2-c:4,5-c']dipyrrole-1,3,5,7(2H,6H)-tetrone (**III**), in which both formed in reaction rings are pentamembered; compounds **IV**, **V**, and **VI**, bearing six-membered nitrogen-containing rings, are present in reaction mixture only as minor by-products. In high-boiling solvent, 2,4-dichlorotoluene, at reflux decomposition of compounds **III**, **IV**, **V**, and **VI** to pyromellitic acid diimide (**Ic**) was observed. In ethanolic medium at reflux **Ia** and **Ib**, probably, initially transforms to mixture of esters (**I**, $R, R' = \text{OH}, \text{OC}_2\text{H}_5$ statisti-

cally), which forms with **II** above mixture of reaction products **III**, **IV**, **V**, and **VI**.

Action of alkali metal alcoholates on **III** and **IV** or on their mixture at elevated temperatures causes rearrangement of pentamembered N-phenylaminosubstituted pyrrole-1,3-dione rings to hexamembered N-phenylsubstituted pyrazine-1,4-dione rings of **V** and **VI**. So, it is possible to transform a mixture of reaction products, containing penta- and hexamembered nitrogen-containing rings to mixtures of hexamembered rings containing isomers **V** and **VI**. When alcohol is used as solvent it is possible to carry out this transformation as one-pot procedure.



a) $R = R' = \text{OH}$; b) $R + R' = \text{O}$; c) $R + R' = \text{NH}$

References

1. Likhachev D. Yu., Leikin A. Y., Rusanov A. L. RU 2276160 (*Chem. Abstr.* 2006, 144:451093).
2. Kaempgen D. DE 2148101. (*Chem. Abstr.* 1973, 79:6783k).
3. a) Poskaschev Yu. D., Maslov V. L., Bednov S. M., Lindfors Yu. L., Zelenov I. A., Maksimov V. L. SU 1839976 *Izobreteniya* 2006, Bull. No. 17. b) Wong H. US 7252890 (*Chem. Abstr.* 2007, 147:236312).
4. a) Seka, R.; Muller, R. H. *Monatsh. Chem.* 57, 86-96 (1931). b) Drew, H. D. K.; Pearman, F. H. *J. Chem. Soc.* 1937, 586-592. c) Dine-Hart, R. A.; Wright, W. W. *Chem. Ind. (London)*. 1967(37), 1565-1566. d) Bulavka V. N., Aristov V. F. *ECSOC-12* (November 01-30 2008), posters a0036, a0037. online: <http://www.usc.es/congresos/ecsoc/12/ECSOC12.htm> and CD-ROM book ISBN 3-906980-20-0

Novel multicomponent cyclocondensation of aminoazoles with aldehydes and ketosulfones

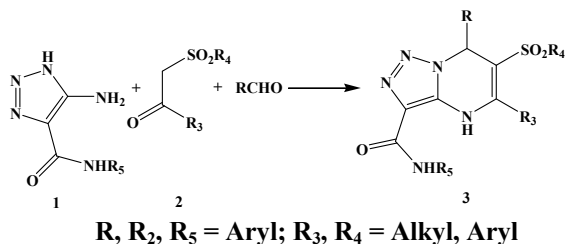
Eugene S. Gladkov, Svetlana N. Sirko, Vladimir I. Musatov, Serge M. Desenko

State Scientific Institution "Institute for Single Crystals" of NAS of Ukraine
Department of Heterocyclic Compounds Chemistry, Lenin Ave. 60, 61001 Kharkiv, Ukraine
E-mail: gladkov@isc.kharkov.com

Partially hydrogenated pyrimidines and azolopyrimidines play an important role in medicinal chemistry. Some of these nitrogen-containing heterocycles are known as mitotic kinesin Eg5 inhibitors, cardiovascular vasodilators, calcium channel blocking agents, potassium channel inhibitors and openers. One of the most facile synthetic routes to dihydroazolopyrimidines is based on the Biginelli- or Hantzsch-type cyclocondensation of aldehydes with aminoazoles and CH-acidic compounds.

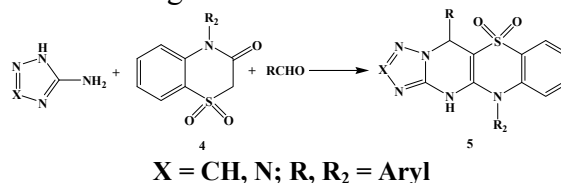
Previously, the multicomponent reaction of methylsulfonylacetone (or α -methylsulfonylacetophenone) with aromatic aldehydes and aminoazoles (or urea) under microwave irradiation leading to 5,8-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrimidines and 4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines was studied [1].

The cyclocondensation of N-substituted 4-amino-5-carboxamido-1,2,3-triazoles **1** with aromatic aldehydes and non-cyclic β -ketosulfones **2** (for example, methylsulfonylacetone) in boiled DMF led to 4,7-dihydro-1,2,3-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines **3** containing methylsulfo group at 6th position.



The 5-carboxamide derivatives of the 4-amino-1,2,3-triazole were described as building-blocks for similar cyclocondensations [2].

Reactions of some aminoazoles (X = CH, N) with aldehydes and 1,1-dioxo-1,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-3-ones **4** were investigated, and series of four-cyclic compounds **5** were obtained with good yields. Such results were obtained both, using microwave activation and under traditional heating.



The structures of the novel compounds obtained were established by elemental analyses in combination with MS and NMR spectroscopic data.

REFERENCES

- [1] E.S. Gladkov, V.A. Chebanov, S.M. Desenko, O.V. Shishkin, S.V. Shishkina, D. Dallinger, C.O. Kappe, *Heterocycles*, Vol.73, 2007, pp. 469-480
- [2] S.M. Desenko, E.S. Gladkov, S.V. Shishkina, O.V. Shishkin, S.A. Komykhov, V.D. Orlov, H. Meier, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2006, Vol. 43, pp. 1563-1567

4-Quinolin-2-yl-pyrrolo[1,2-a]quinoline and 4-quinolin-2-ylimidazo[1,2-a]quinoline derivatives synthesis

Goncharov^b V.I., Gluschenko T.P.^a, Aksenov A.V.^a, Litvinova E.^a

^aStavropol State University, Pushkina st. 1, Stavropol 355009, Russian Federation. Ставрополь, 355009, Россия e-mail: k-biochem-org@stavs.ru

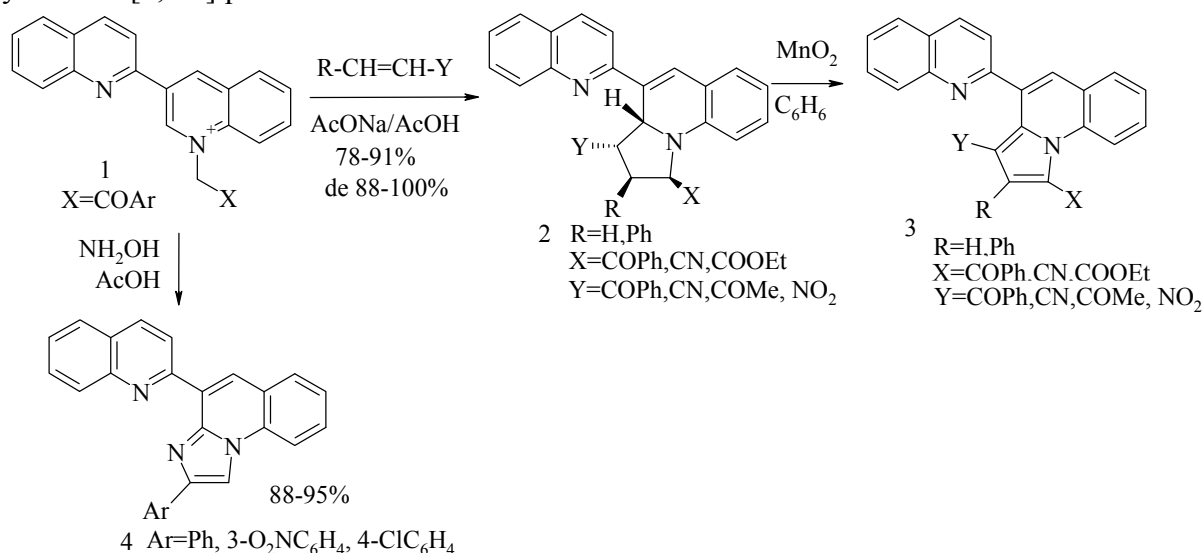
^bStavropol State Medical Academy, Mira st. 310, Stavropol 355017, Russian Federation, e-mail: sgma@statel.stavropol.ru

Quinoline derivatives are widely used in organic synthesis and are biologically active compounds. As a result of this, development of new methods of quinoline derivatives synthesis becomes important.

In this communication, we report on the synthesis of 4-quinolin-2-yl-pyrrolo[1,2-a]quinoline and 4-quinolin-2-ylimidazo[1,2-a]quinoline derivatives. We

have established that with α,β -unsaturated carbonyl compounds and α,β -unsaturated nitro compounds at room temperature in acetic acid, compounds **1** form earlier unknown

4-quinolin-2-yl-1,2,3,3a-tetrahydropyrrolo [1,2-a]quinolines (**2**) (yield 78-91%), with high diastereoselectivity (de 88-100%).



Oxidation of compounds **2** with MnO_2 in benzene leads to earlier unknown 4-quinolin-2-yl-pyrrolo[1,2-a]quinolines (**3**) in yields close to quantitative.

Earlier unknown 4-quinolin-2-ylimidazo[1,2-a]quinoline derivatives (**4**) was prepared by reaction of salts **1** with NH_2OH in medium of glacial acetic acid.

Synthesis, structure and reactivity of the Ge(II) and Sn (II) derivatives based on substituted diethylenetriamines

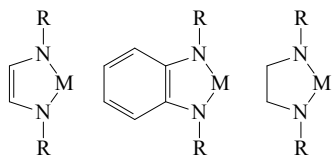
**Huang Mengmeng,^a Zaitsev K.V.,^a Lermontova E.Kh,^b Karlov S.S.,
^aChurakov A.V.,^b Oprunenko Yu.F.,^a Zaitseva G.S.^a**

^a Chemistry Department, Moscow State University, B-234 Leninskie Gory, 119899 Moscow, Russia; e-mail: hm5730@mail.ru

^b N.S.Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry RAS, Leninskii pr.31, 119991, Moscow, Russia

Cyclic compounds containing elements of 13 and 14 groups (without C) of Periodic table occupy special place among large variety of the heterocyclic compounds. These substances in addition to broad spectrum of biological activity in the case of B, Si and Sn derivatives find an application in organic synthesis (B derivatives). Derivatives of triethanolamines, metallatranes and especially silatranes, $N(CH_2CH_2O)_3Si-X$, systematically investigated by Soviet and Russian chemists under the direction of academician M. G. Voronkov, are classical examples of such heterocycles. Intramolecular interaction "nitrogen–element" in these compounds has a determining influence on their properties. Several silatranes found an application as common used drugs. Thus the synthesis of novel metallic (Si, Ge, Sn or Pb) systems is one of the most important task of the science at the border of heterocycle chemistry and metalloorganic chemistry. Design of such systems may be changed first of all by the variation of ligand structure.

At this moment heterocyclic derivatives of E(II) (E = Si, Ge, Sn), i.e. silylenes, germylenes and stannylens, are intensively investigated [1]. It appears that these compounds are quite stable.

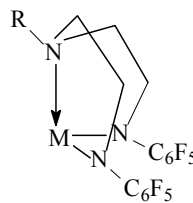


Such derivatives are interesting objects for determining their molecular structure what very important for understanding the nature of chemical bonding and chemical constitution. In addition, silylenes, germylenes and stannylens may serve as precursors for synthesis of other hardly accessible organoelemental compounds.

It is well known that diethylenetriamines have found wide application as ligands in the synthesis of unstable transition metal deriva-

tives [2]. At the same time there are no examples of similar derivatives of E(II). It may be supposed that the stabilization of low-valent centre in germylenes and stannylens on the basis of diethylenetriamines is achieved by acting of thermodynamic (electronic interaction between unoccupied orbital of E(II) atom and nitrogen lone pair) and kinetic factors (steric volume of substituents at nitrogen atoms). Thus, the aim of our work is the synthesis of E(II) complexes (E(II) = Ge, Sn) (see formulae in figure) on the basis of substituted diethylenetriamines, and also investigation of their molecular structure and reactivity.

Using transamination reaction of $M[N(SiMe_3)_2]_2$ with various diethylenetriamines there were obtained three novel germylenes and one stannylene with high yields. These compounds were characterized as very reactive



R = Me, Bn
M = Ge, Sn

substances. So we investigated their reactivity in the reactions of 1,2-oxidation addition with Br_2 , MeI, Ph_2S_2 , S_8 and 1,4-oxidation addition with $PhC(O)C(O)Ph$, also with $GeCl_4$.

In solution the structure of compounds obtained was established by 1H and ^{13}C techniques. Composition and purity of substances synthesized were confirmed by elemental analysis. In solid state using X-ray analysis there were determined structures of four compounds including one germylene and one stannylene. Both these heavy carbene analogs are monomeric in solid state.

Reference

- 1) Barrau J., Rima G. // *Coordination Chemistry Reviews*. 1998, **178–180**, P. 593.
- 2) Mehrkhodavandi, P., Schrock, R. R., Pryor, L. L. // *Organometallics*. 2003, **22**, P. 4569, and references therein.

Novel Germylenes and Stannylenes Based on Pyridine-containing Dialcohol Ligands: Synthesis and Structure

Huang MengMeng,^[a] Kirill V. Zaitsev,^[a] El'mira Kh. Lermontova,^[b]
Andrei V. Churakov,^[b] Sergey S. Karlov,^[a] and Galina S. Zaitseva^[a]

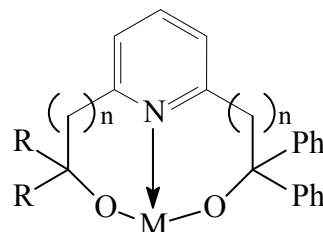
[a] Chemistry Department, Moscow State University, B-234 Leninskie Gory, 119899 Moscow, Russia.

[b] N.S.Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry RAS, Leninskii pr. 31, 119991, Moscow, Russia

Compounds containing pyridine core represent one of the most widespread ligand type in chemistry of coordinating and organometallic derivatives. It may be explained by the formation of the additional interactions between nitrogen and metal atoms. According to this fact the application of pyridine-containing ligands in organometallic molecules allows to stabilize unusual valent states of metal centre and also different types of coordination polyhedrons.

At present the research of M(II) (M = Si, Ge, Sn, Pb) derivatives is one of the rapidly developing trend in organometallic chemistry. These «heavy» carbenes may be used as precursors for the synthesis of various organometallic compounds and intermediates, for example, transition metal complexes and clusters, compounds with multiple bonds metal – carbon and metal – heteroatom, small metallacycles and also analogs of radicals [1]. According to theoretical and experimental data the low-valent metal centre M(II) may be successfully stabilized by the sterically hindered ligands covalently bound with metal atom via oxygen or nitrogen atoms. Besides these complexes may contain additional interaction between donor groups and metal atom [2]. For investigating germlylenes and stannylenes pyridine-containing dialcohols may be considered as novel systems of such type. The purpose of this work is to synthesize and investigate the low-valent Ge and Sn derivatives based on similar ligands.

For synthesis of target derivatives we used alkoxydesamination reaction of Lappert germylene or stannylene, $M[N(SiMe_3)_2]_2$, by different dialcohols, 2,6- $C_5H_3N(CPh_2OH)_2$, 2,6- $C_5H_3N(CH_2CPh_2OH)_2$, 2,6- $C_5H_3N(CH_2CMe_2OH)(CH_2CPh_2OH)_2$.



M = Ge, Sn; R = Me, Ph; n = 0, 1

Using this reaction the products may be obtained in high yields. The structure of all compounds synthesized was established according to 1H and ^{13}C NMR spectroscopy, and composition and purity are confirmed by elemental analysis. The single crystal structures of $[Py(CH_2CPh_2O)_2Sn]_2$, $Py(CH_2CMe_2O)(CH_2CPh_2O)Ge$ are determined by the X-ray diffraction studies. It was established that both compounds contain tight M–N contact. Germanium compound is found to be a monomer while tin compound is a dimer owing to formation of additional interaction between tin atom of one monomeric unit and oxygen atom of another. In addition we obtained first results on researching the reactivity of germlylenes and stannylenes, which have been synthesized in the course of this work.

Reference

1. Kuehl O. N-Heterocyclic germlylenes and related compounds. // *Coord. Chem. Rev.* **2004**. V.248 P. 411-427.
2. Tokitoh N., Okazaki R. Recent Topics in the chemistry of heavier congeners of carbenes. // *Coord. Chem. Rev.* **2000**. V. 210. P. 251-277

Изучение взаимодействия 5-фторурацила с гидроксидом натрия

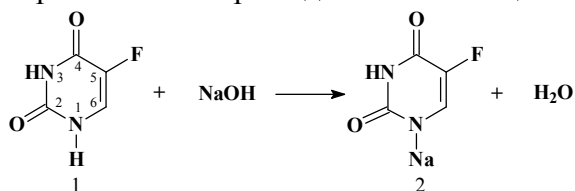
Абдрахимова Г.С., Иванов С.П., Спирихин Л.В., Муринов Ю.И.

Институт органической химии УНЦ РАН, пр. Октября, 71, Уфа, 450054, Россия

E-mail: ivanov_sp@anrb.ru

Производные урацилов представляют собой слабые двухосновные кислоты. Так, pK_{a1} урацила равно 9.43, pK_{a2} – 13.2 [1]. При этом механизм депротонирования по первой ступени остается спорным: по азоту N_1 или N_3 пиримидинового кольца или по кислородам гидроксильных групп, которые могут образоваться в результате лактам-лактимных таутомерных перегруппировок. Известно, что урацилы теоретически могут существовать в шести таутомерных формах [2, 3]. В связи с этим представляет большой интерес исследование механизмов депротонирования производных урацилов.

В данной работе изучено взаимодействие 5-фторурацила (1) с гидроксидом натрия в водных растворах. На основании данных ЯМР ^{13}C спектроскопии (табл. 1) показано, что в водных растворах замещение водорода происходит у первого азота пиримидинового кольца:



Об этом же свидетельствуют ИК-спектры выделенной натриевой соли 5-фторурацила (2).

Наблюдается исчезновение полосы поглощения валентных колебаний связи N_1-H (3134 см^{-1}) и образование новой – в области 777 см^{-1} ($\nu(N_1-Na)$).

Таблица 1.

Соединение	δ , м. д.			
	2	4	5	6
1	150,4	158,3	140,1	126,5
2	154,1	158,4	140,3	132,8

Обсуждается возможный механизм депротонирования 1 в водных растворах с учетом его таутомерной перегруппировки.

Таким образом, на основании данных ИК и ЯМР ^{13}C спектроскопии показано, что при взаимодействии 5-фторурацила с гидроксидом натрия образуется соль с замещением водорода первого азота пиримидинового кольца.

Литература

- Jonas J., Gut J. (1962) // Collect Cheshosl Chem Commun, V. 27, № 3, p. 716-723
- Иванов С.П., Хурсан С.Л. (2004) // Журнал физической химии. Т. 78, № 7, с. 1283.
- Yekeler H., Ozbakir D. (2001) // Journal of Molecular Modeling. V. 7. p.103-111.

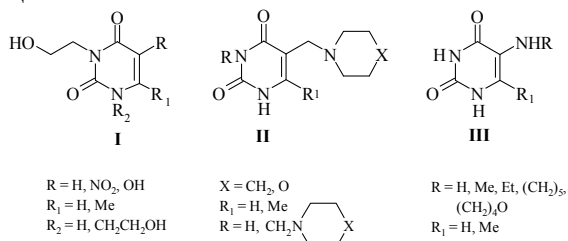
Синтез и биологические свойства новых производных урацила

Абдрахманов И.Б., Гимадиева А.Р., Мустафин А.Г., Фаттахов А.Х.,
Чернышенко Ю.Н.

Институт органической химии УНЦ РАН, проспект Октября, 71
Уфа, 450054, Россия e-mail: mag@anrb.ru

Пиримидиновые основания представляют большой практический интерес благодаря своим биологическим свойствам. В настоящее время в медицине находят применение такие производные урацила как 6-метилурацил [1], 5-гидрокси-6-метилурацил [2], фторафур [3], 3'-азидо-3'-дезокситимидин (АЗТ) [4], 2',3'-дидегидро-3'-дезокситимидин (D₄T) [4] и др. Тем не менее поиск новых эффективных соединений этого ряда остается актуальным.

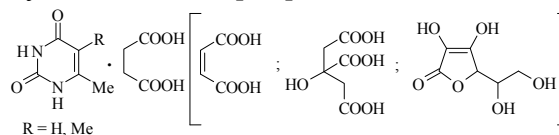
Одно из направлений поиска – модификация молекулы урацила введением новых заместителей в положения С-5, С-6, N-1 и N-3. Так, реакциями алкилирования, аминирования и аминометилирования, нами получены аналоги ациклонуклеозидов **I**, С-5- и N-3-основания Манниха **II** и 5-аминопроизводные урацила **III**.



Испытания их антиоксидантной активности показали, что активность проявляют только соединения со свободными N-H-связями, а наиболее активными оказались С-5-основания Манниха и 5-аминопроизводные 6-метилурацила.

Другое направление поиска эффективных соединений – получение комплексов урацилов с биологически активными органическими кислотами, что позволяет повысить фармакологическую

активность и снизить токсичность. Нами были получены комплексы 6-метилурацила и 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной, лимонной, фумаровой и аскорбиновой кислотами. Все комплексы показали хорошую антиоксидантную и антигипоксическую активность, а комплекс 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной кислотой проявил также высокую гепатопротекторную активность [5,6].



Работа выполнена при финансовой поддержке
ре РФФИ (№ 08-03-99011).

Литература

1. Гаевый М.Д., Галенко-Ярошевский П.А., Петров В.И. Фармакотерапия с основами клинической фармакологии // Под ред. В.И. Петрова. – Волгоград. – 1996. – 451с.
2. Преображенская М.Н., ХТС, 1, 18 (1985).
3. Мышкин В.А., Бакиров А.Б. Оксиметилурацил (очерки экспериментальной фармакологии) // Уфа. – 2001. – 218 с.
4. Balzarini J., Herdewijn P., De Clercq E. *J. Biol. Chem.*, 264, 6127 (1989).
5. Патент РФ №2259357 от 27.08.2005. / Кривоногов В.П., Мышкин В.А., Чернышенко Ю.Н., Абдрахманов И.Б. и др.
6. Патент РФ №2330025 от 27.07.2008. / Мышкин В.А., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г., Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н. и др.

Синтез замещённых тетрагидрохиноксалин-орто-дикарбонитрилов

Абрамов И.Г., Филимонов С.И., Лысков В.Б., Шарунов В.С., Абрамова М.Б.

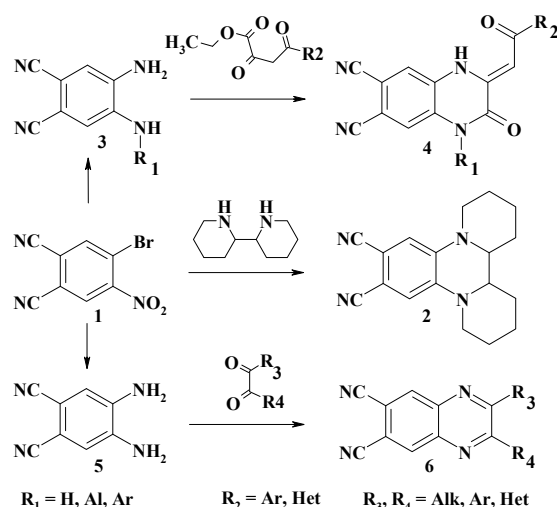
Ярославский государственный технический университет
Российская Федерация, 150023 Ярославль, Московский пр., 88.
Факс: +7 0852 44 0729; E-mail: abramovig@ystu.ru

Являясь потенциальными носителями различных видов биологической активности, азотсодержащие гетероциклические системы очень активно используются для создания новых высокоэффективных лекарственных препаратов. Присутствие в данных сопряжённых системах гетероциклических заместителей и различных донорно-акцепторных периферийных заместителей придаёт им уникальные электрофизические свойства и появляется интересная перспектива получения новых полупроводниковых, волоконно-оптических флуоресцирующих и ряда других материалов.

Одним из вариантов синтеза указанных систем является использование в качестве исходного субстрата 4-бром-5-нитрофталонитрила (БНФН) **1** [1]. В этом соединении при S_NAr -реакциях с различными моно и бифункциональными NH -нуклеофилами, протекающих в мягких условиях, в первую очередь замещается высокоподвижный атом брома [2].

В образовавшемся продукте монозамещения в случае использования восстановленного α,α -дипиридила происходит последовательное замещение нитрогруппы, завершающее формирование тетрагидрохиноксалиновой системы **2**, содержащей фталонитрильный фрагмент.

При восстановлении нитрогруппы в продуктах взаимодействия БНФН и первичных аминов с хорошими выходами получены соответствующие моно N -(Alk, Ar) замещённые диаминофталонитрилы **3**. Взаимодействие **3** с замещёнными эфирами 2,4-диоксобутановой кислоты приводит к образованию 6,7-динитрил-1,2-дигидрохиноксалин-2-онов **4** с различными заместителями R_1 и R_2 .



Обработка БНФН **1** аммиаком и последующее химическое восстановление нитрогруппы в субстрате приводит к образованию незамещённого 4,5-диаминофталонитрила **5**. При конденсации **5** с α -дикетонами получен ряд новых 2,3-замещённых хиноксалин-6,7-дикарбонитрилов.

Проведенные исследования позволили выявить характерные закономерности каждой реакции, определить лучшие условия их протекания, границы применимости метода, варианты дальнейшей функционализации и перспективы использования полученных соединений для синтеза фталоцианинов, гексазоцикланов, ангидридов, имидов, изоиндолинов.

Литература

1. С.А. Ивановский, И.Г. Абрамов, М.В. Дорогов, А.В. Смирнов, Патент РФ, № 2167855, Бюлл. Изобретений, 15, (2001)
2. I.G. Abramov, A.V. Smirnov, S.A. Ivanovskii, M.B. Abramova and V.V. Plachitskiy, *Heterocycles*, 6, 1161, (2001)

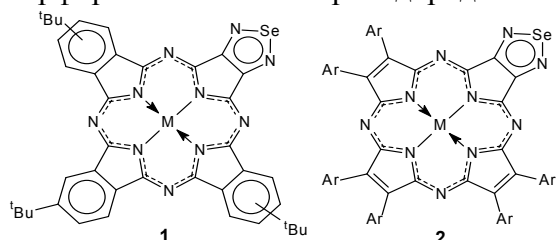
Исследование реакции расщепления 1,2,5-селенадиазольного цикла в 1,2,5-селенадиазолопорфиринах под действием сероводорода

Абрамова Е., Иванова С.С., Козлов А.В., Назарова М., Уль-Хак А., Стужин П.А.

Ивановский государственный химико-технологический университет, пр-т Фридриха Энгельса, 7
Иваново, 153000, Россия, e-mail: svsviv@isuct.ru

Ранее нами было показано, что реакция восстановительного расщепления аннелированного 1,2,5-селенадиазольного цикла под действием сероводорода может являться удобным методом периферической модификации порфиразинового макроцикла [1]. Весьма заманчивым является ее применение для превращения 1,2,5-селенадиазоло-порфиразинов в имидазо- и 1,2,3-триазолоаннелированные производные, которые не могут быть получены классической темплатной тетрамеризацией соответствующих гетероциклических динитрилов [2]. Эта реакция была успешно использована и для синтеза бис(салицилиденимино)-порфиразинов, способных к периферическому комплексообразованию [3]. Предполагалось, что восстановительное расщепление 1,2,5-селенадиазольного фрагмента под действием H_2S приводит к образованию неустойчивых вицинальных диаминопорфиразинов, которые могут далее *in situ* конденсироваться с карбонильными соединениями и другими электрофилами. Однако сами эти диаминопорфирины до сих пор не были выделены и охарактеризованы.

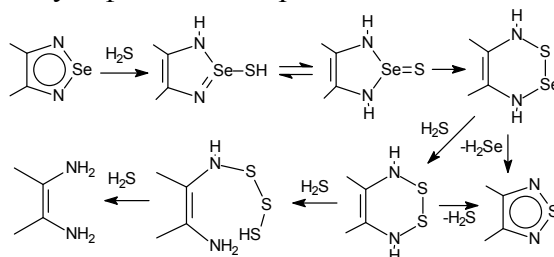
В работе представлены результаты кинетического исследования взаимодействия трибензоаннелированных и гексаарилзамещенных 1,2,5-селенадиазолопорфиразинов **1** и **2** с сероводородом.



M = 2H, Mg, Zn или Fe Ar = Ph, t BuPh

Показано, что расщепление 1,2,5-селенадиазольного фрагмента под действием H_2S имеет сложный химизм и наблюдается только в присутствии основ-

ного растворителя (пиридин, ДМСО). Начальная стадия реакции проходит как нуклеофильное присоединение H_2S по связи $Se=N$, сопровождающееся расширением гетероцикла с образованием, согласно масс-спектрометрическим данным, селенатиновых, дитиновых и полисульфидных интермедиатов:



В качестве побочного процесса может наблюдаться ароматизация с образованием 1,2,5-тиадиазолопорфирина [4]. Вероятно, в реакциях конденсации с карбонильными соединениями S-содержащие интермедиаты ведут себя аналогично конечному вицинальному диаминопорфирину.

Литература

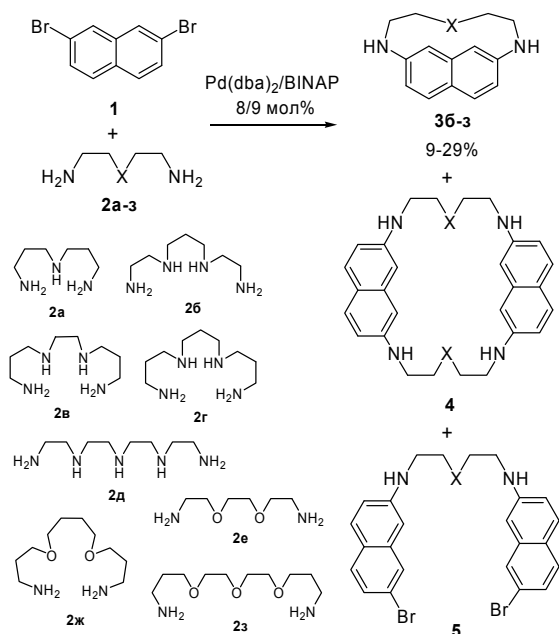
1. Bauer E.M., Ercolani C., Galli P., Popkova I.A., Stuzhin P.A., *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 371 (1999).
2. Donzello M. P., Ercolani C., Stuzhin P. A., *Coord. Chem. Rev.*, 1530 (2006).
3. Zhao M., Stern C., Barrett A.G.M., Hoffman B.M., *Angew. Chem., Int. Ed.* 462 (2003).
4. Ul-Haq A., Donzello M.P., Stuzhin P.A. *Mendeleev Commun.*, 337 (2007).

Палладий-катализируемое аминирование в синтезе полиазамакrocилов, содержащих фрагменты 2,7-дизамещенного нафталина.

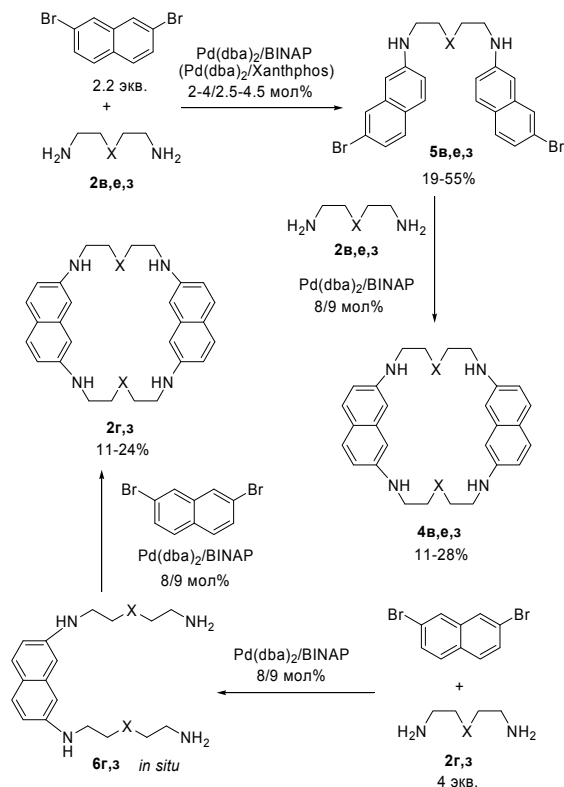
Аверин А.Д., Углов А.Н., Лёмён А., Гиляр Р., Белецкая И.П.

Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет
Ленинские горы, 119991, Москва, e-mail averin@org.chem.msu.ru

Палладий-катализируемое аминирование 2,7-дибромнафталина **1** линейными полиаминами и оксадиаминами может служить удобным методом синтеза полиазамакrocилов **3** при условии, что длина цепи полиамина имеет достаточную длину (не менее 10 атомов). Целевые продукты **3б-з** синтезированы с препаративными выходами 9-29%. В качестве побочных продуктов выделены либо циклодимеры и циклоолигомеры **4**, либо *N,N'*-ди(бромнафтил)полиамины **5**.



Целенаправленный синтез ряда циклодимеров **4** осуществлен с помощью двух альтернативных методов. Согласно методу (А), первоначально, при взаимодействии 2.2 экв. дибромнафталина с 1 экв. полиаминов, были синтезированы *N,N'*-ди(бромнафтил)полиамины **5**, которые, после выделения их в индивидуальном состоянии с помощью колоночной хроматографии, были введены в реакции с соответствующими полиаминами **2**, при этом циклодимеры **4в,е,з** были получены с выходами 11-28%.



В соответствии с методом (Б), были синтезированы 2,7-бис(полиамино)-замещенные нафталины **6** реакциями дибромнафталина с 4 экв. полиаминов, которые были использованы *in situ* при взаимодействии с 2,7-дибромнафталином. В результате данный подход позволил получить как целевые циклодимеры **4г,з**, а в случае тетрамина **2г** также и «моно-макrocикл» **3г** с выходами 11-24% и 21%, соответственно.

Работа выполнена при поддержке грантами РФФИ 06-03-32376 и 08-03-00628.

Реакция аннелирования в ряду гетероциклических хиноидных производных бензимидазо[2,1-*j*]хинолина

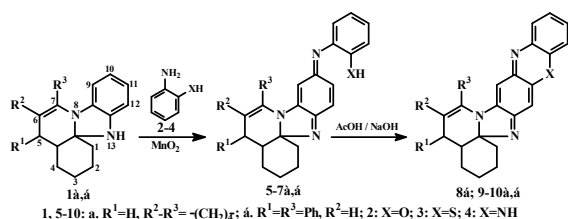
^{1,2}Агеенко Н.В., ²Слабко О.Ю., ²Каминский В.А.

¹Институт биологии моря имени А.В. Жирмунского Дальневосточного отделения Российской академии наук, ул. Пальчевского, д.17, Владивосток, 690041, Россия e-mail: natkuprina@mail.ru

²Дальневосточный государственный университет, ул. Октябрьская, д.27, Владивосток, 690600, Россия

Изучены реакции аннелирования в ряду гетероциклических хиноидных соединений, полученных окислительным сочетанием производных 1,2,3,4,4а,5-гексагидро-10*H*-бенз-имидазо[2,1-*j*]хинолина с ароматическими и алифатическими бинуклеофилами.

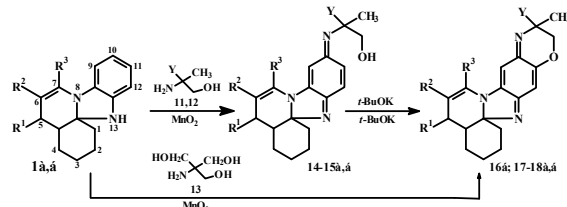
Окислительное сочетание производных бензимидазо[2,1-*j*]хинолина **1а,б** с ароматическими *орто*-бинуклеофилами **2-4** под действием диоксида марганца приводит к образованию *N*-арилзамещенных хинондииминов ряда 1,2,3,4,4а,5-гексагидро-10*H*-бензимидазо[2,1-*j*]хинолина **5-7а,б**:



Внутримолекулярная циклизация производных **5-7а,б**, в зависимости от строения *орто*-бинуклеофила, приводит к образованию продуктов аннелирования **8б, 9-10а,б**, содержащих бензоксазиновый, бензотиазиновый и бензопиразиновый циклы в положениях 10,11 системы бензимидазохинолина.

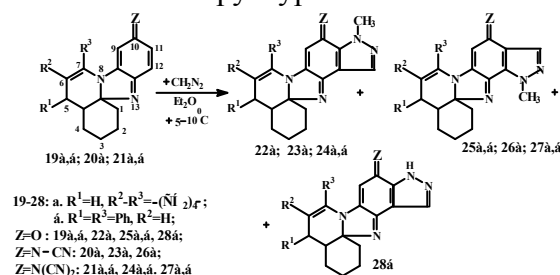
Окислительное сочетание производных бензимидазо[2,1-*j*]хинолина **1а,б** с 2-моно- и 2,2-дизамещенными аминоксанолами **11,12** под действием диоксида марганца протекает селективно с образованием соответствующих *N*-(гидроксиэтил)замещенных хинондииминов **14-15а,б**.

Окислительное сочетание соединений **1а,б** с 2,2-ди-(гидроксиэтил)аминоксанолами **13** приводит непосредственно к образованию продуктов 10,11-аннелирования **18а,б**.



Внутримолекулярная циклизация производных **14-15а,б** под действием *трет*-бутилата калия приводит к образованию продуктов аннелирования **16б, 17а,б**, содержащих оксазиновый цикл в положениях 10,11 системы бензимидазохинолина.

Еще один вариант аннелирования - реакция 1,3-дипольного циклоприсоединения диазометана к хиноидным соединениям ряда 1,2,3,4,4а,5-гексагидро-10*H*-бензимидазо[2,1-*j*]хинолина **19а,б, 20а, 21а,б** с образованием полициклических структур **22-28**, в которых пиразольный цикл аннелирован по положениям 10,11 гексагидробензимидазохинолиновой структуры:



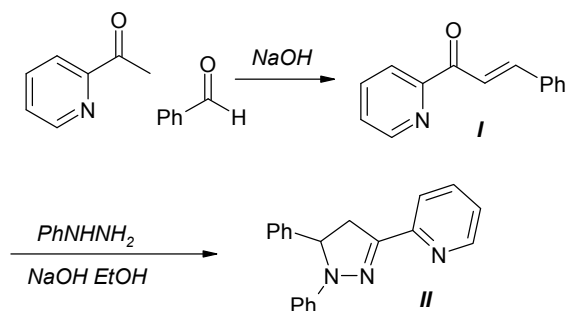
Работа была выполнена при частичной финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проект № 07-04-00367), Президиума ДВО РАН (проект № 09-III-A-06-206).

Новые координационные соединения на основе производных пиразолинов-2.

Агрон Л.А., Мажуга А.Г., Ворожцов Н.И., Зверева М.А., Белоглазкина Е.К.
Голубева Г.А., Свиридова Л.А., Зык Н.В.

Московский государственный Университет им. М.В. Ломоносова, Ленинские горы д.1 стр.3, МГУ,
Химический факультет, Москва, 119899, Россия, e-mail nvor@rambler.ru

Координационные соединения на основе азотсодержащих органических лигандов привлекают интерес ученых в связи с широким спектром проявляемой ими физиологической и биологической активности [1]. Среди большого числа гетероциклических соединений производные пиразолинов-2 оставались практически неизученными в реакциях комплексообразования, хотя известно, что в некоторых случаях координационные соединения проявляют большую активность по сравнению с исходным лигандом. Исходный 3-пиридин-1,5-дифенпиразолин-2 был синтезирован по модифицированной методике [2] из соответствующего халкона **I**.



Органический лиганд **II** был изучен в реакциях комплексообразования с солями меди (II). Для координационного соединения с хлоридом меди (II) **III** нами были получены данные РСА. Из приведенных данных видно (Рис.1), что атомы меди в комплексном соединении **III**

связаны с двумя атомами азота органического лиганда, двумя мостиковыми атомами хлора, атомом хлора расположенным аксиально. Атомы меди имеют искаженную тригонально-пирамидальную геометрию.

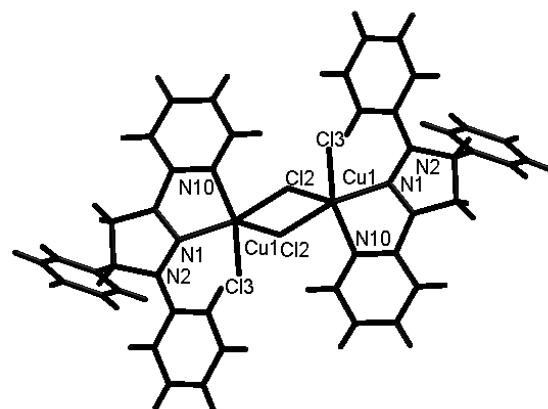


Рис.1. Данные рентгеноструктурного анализа кристалла координационного соединения **III**.

В докладе будут также обсуждены подробности электрохимических экспериментов, данные электронной спектроскопии в УФ и видимой области, спектры флуоресценции.

Литература

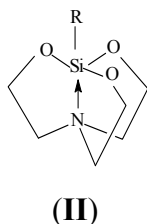
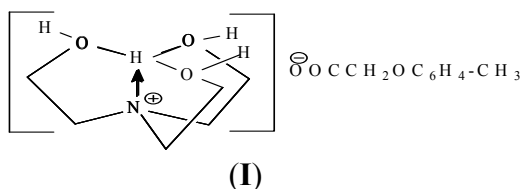
1. Pengfei Wang, Nobuko Onozawa-Komatsuzaki, Yuichiro Himeda, Hideki Sugihara Hironori Arakawa and Kazuyuki Kasuga, *Tetrahedron Letters*, 42, 9199 (2001).
2. Буряковская У.Г. Цукерман С.В. Лаврушкин В.Ф. *Ж.Физ.Хим.*, 43, 477(1969)

Новые биологически активные о-гидрометаллоатраны

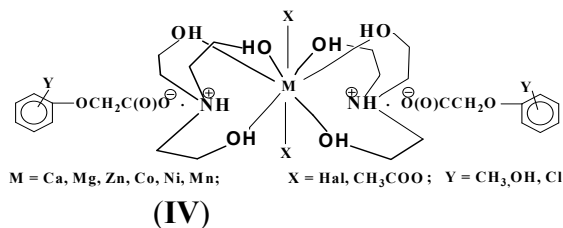
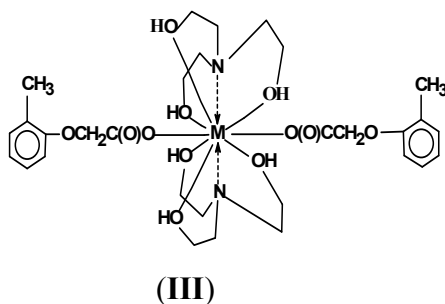
**Адамович С.Н., Кузнецова Г.А., Колесникова О.П.*, Мирскова А.Н.
Мирсков Р.Г., Воронков М.Г.**

Институт химии им. А.Е.Фаворского СО РАН, 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1
*ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14 E-mail:
mir@irioch.irk.ru

2-Метилфеноксиацетат трис(2-гидроксиэтил)аммония - «2-метилфеноксиацетокси- протатран» (**МФП**) (**I**) под названием «крезацин» или «трекрезан» применяется в сельском хозяйстве и медицине [1,2]. Его гетероциклические Si-органические аналоги «силатраны»(**II**) также широко применяются в этих областях [3].



С целью получения соединений, совмещающих активность **МФП** и биогенных металлов нами впервые синтезированы О-гидрометаллоатраны **III,IV**:



Биологическая активность (**III,IV**) изучена совместно с институтом клини-

ческой иммунологии (Новосибирск). Полученные при этом результаты свидетельствуют, что они являются водорастворимыми, малотоксичными (LD₅₀ = 1000-6000 мг/кг) донорами биогенных металлов, прекурсорами металлоферментов. Среди них уже выявлены высокоэффективные биологически активные вещества с избирательной иммуноактивностью, стимулирующие либо гуморальный иммунный, либо клеточный иммунный ответ. Ряд из них обладает антипролиферативной, антитоксической, антигипоксической, регенерационной активностью.

Недавно нами установлено, что **III** (M=Cu, Zn, Mn, Ni) стимулируют рост клеток в растительных культурах [4].

Литература

- [1] Воронков М.Г., Мирскова А.Н., Левковская Г.Г.// Докл.АН. 2002, 385, 411.
- [2] Воронков М.Г., Колесникова О.П., Расулов М.М., Мирскова А.Н.//Хим.-фарм. Ж. 2007. Т. 41. № 5. С. 13
- [3] Воронков М.Г., Барышок В.П.// Силатраны в медицине и сельском хозяйстве. Новосибирск. Изд. СО РАН. 2005. 255 С.
- [4] Шмаков В.Н., Константинов Ю.М., Кузнецова Г.А., Воронков М.Г. // ДАН. 2006. Т. 410. № 5. С. 716

Неизвестное превращение производных 1-аминопарабановой кислоты в 5-оксо-1,2,4-триазол-3-карбоновую кислоту

Азев Ю.А.,*^a Розин Ю.А.,^a Беляев Н.А.,^a Бакулев В.А.,^a Лебан И.^b

^a Уральский государственный технический университет, 620002 Екатеринбург, Российская Федерация, e-mail: azural@yandex.ru

^b 4SC AG, 82152 Planegg-Martinsried, Germany, e-mail: leban@4sc.com

Производные 1-аминопарабановой кислоты используются в синтезе новых имидазолидин-2,4-дионов с целью поиска эффективных мышечных релаксантов [1, 2].

При нагревании бензилиденпроизводных 1-аминопарабановой кислоты **1a-g** в воде с высоким выходом получена 5-оксо-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота **2**.

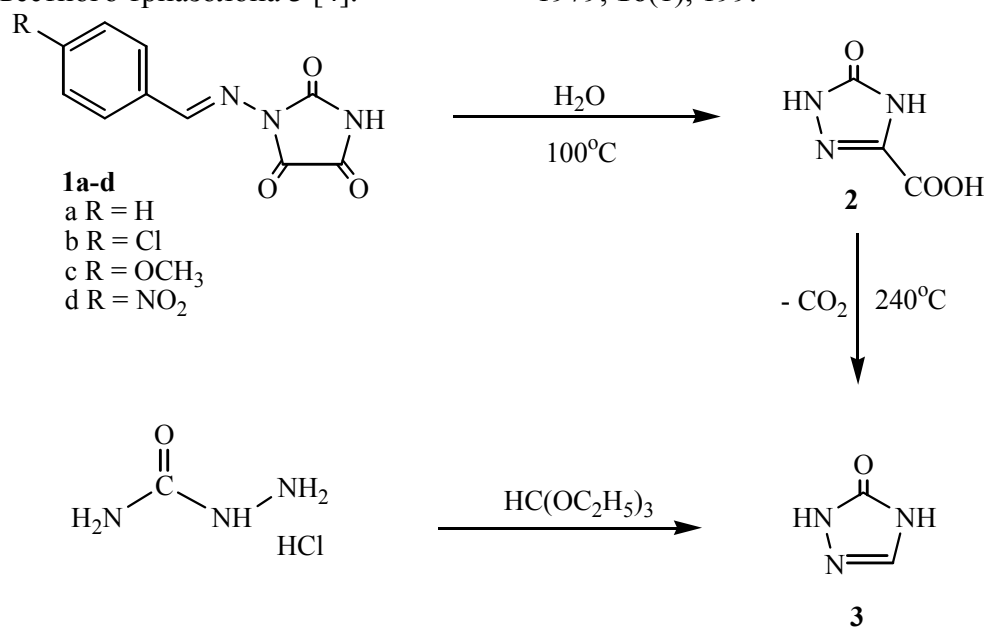
Строение продукта **2** подтверждено встречным синтезом его из 2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-3,5-диона по описанным в работах [3, 4] методам.

При 235-240°C триазолкарбоновая кислота **2** декарбоксилируется с образованием известного триазолона **3** [4].

Продукт **3** идентичен также 3-оксо-1,2,4-триазолу, полученному нами из гидрохлорида семикарбазида при нагревании его с ортомуравьиным эфиром.

Литература

1. K.O. Ellis, R.L. White, T.J. Schwan, F. Wessels, *J. Med. Chem.*, 1978, **21**, 127.
2. T.J. Schwan, R.L. White. *Patent; Morton-Nortwich Prod. Inc.; DE 2342466 CO7D; 1974; (Chem. Abstr.; 80, 133440).*
3. P. K. Chang, *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, 1118.
4. T.J. Schwan, T.J. Sanford, R.L. White, N.J. Miles, *J. Heterocyclic Chem.*, 1979, **16**(1), 199.



Стереохимия [4+2] циклоприсоединения производных α,β -непредельных кислот к 3-*R*-2,6-дифурилпиперидин-4-онам

Айриян И.К., Юдина Н.И., Дзюбенко А.А., Шишкина Е.В., Никитина Е.В.

Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, д.6
Москва, 117198, Россия, e-mail: chemeko@mail.ru, fzubkov@sci.pfu.edu.ru

Продолжая работы по изучению циклоприсоединения производных α,β -непредельных кислот к гетероциклам, содержащим фулфуриламиновый фрагмент [1], мы обратились к превращениям 2-фурилпиперидонов.

Исходные несимметрично замещённые 2,6-дифурилпиперидин-4-оны **1**, получены в одну стадию из коммерчески доступных кетонов и фулфуrolа по известным методикам [2].

Взаимодействие пиперидинов **1a-f** с акрилоилхлоридом или малеиновым ангидридом протекает через первоначальное ацилирование атома азота с образованием промежуточных амидов (присутствие *N*-акрилоиламидов в реакционных смесях было зафиксировано хроматографически и методом хромато-масс-спектрометрии). Далее в условиях реакции происходит спонтанное внутримолекулярное [4+2] циклоприсоединение, при котором осуществляется реакция Дильса-Альдера между фурановым циклом и двойной связью *N*-ацетильного фрагмента. Эта последовательность стадий с высоким выходом приводит к соответствующим аддуктам **2a-f** и **3a-f**. Выходы всех синтезированных соединений представлены в таблице 1.

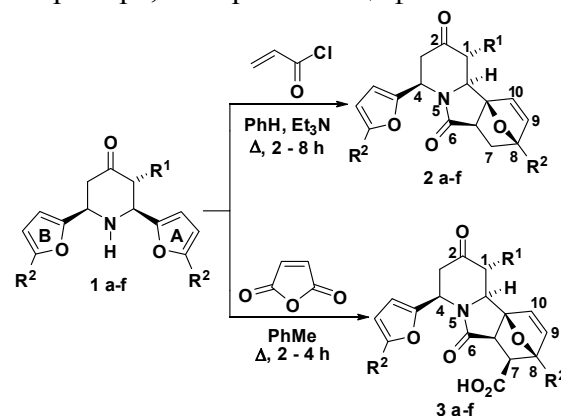
Таблица 1. Выходы аддуктов реакции Дильса-Альдера **2** и **3**.

R ¹	R ²	Выход (%)	
Me	H	2a (67)	3a (84)
Et	H	2b (63)	3b (82)
Pr	H	2c (45)	3c (94)
<i>i</i> Pr	H	2d (55)	3d (91)
Allyl	H	2e (45)	3e (94)
Me	Me	2f (57)	3f (87)

Интересно отметить, что циклоприсоединение осуществляется только по одному фурановому кольцу 2,6-

дифурилпиперидинов **2**, даже если реакцию проводить с трёх кратным избытком ацилирующего агента.

Было установлено, что реакция осуществляется не только стереоспецифично, с образованием единственного диастеромера, но и региоспецифично.



[4+2] Циклоприсоединение идёт исключительно по фурановому кольцу **A**. Вероятно, это связано с пространственным взаимодействием между R¹-алкильным заместителем в положении 3 и 2-**A**-фурильным фрагментом, что приводит к жёсткой фиксации фурила **A** в положении, благоприятном для протекания реакции Дильса-Альдера.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 07-03-00083а.

Литература

1. F. I. Zubkov, E. V. Boltukhina, K. F. Turchin, A. V. Varlamov, *Tetrahedron*, **60**, 8455 (2004).
2. a) S.Z. Vatsadze, Yu. V. Krainova, M.A. Kovalkina, N.V. Zyk, *Chem. Heterocycl. Compd.* **36**, 1185-1191 (2000) [Engl. Transl.]; b) J. Jayabharathi, A. Manimekalai, T. Consalata Vani, M. Padmavathy, *Eur. J. Med. Chem.* **42**, 593-605 (2007).

Новый метод *пери*-аннелирования пиримидинового кольца к азафеналенам

Аксенов А.В., Ляховненко А.С., Караиванов Н.Ц.

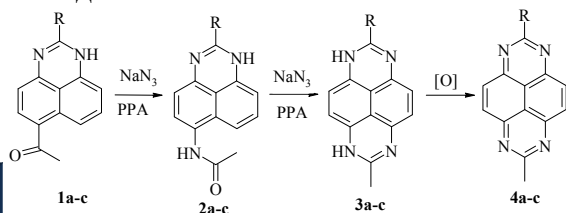
Ставропольский государственный университет, ул. Пушкина, д.1
Ставрополь, 355009, Россия e-mail: k-biochem-org@stavsru

Полиядерные ароматические и гетероароматические соединения, в том числе, производные пирена и его гетероциклические аналоги обладают рядом полезных свойств. Производными таких соединений являются многие органические люминофоры, красители, найдены эффективные лекарственные препараты. В последнее время возрос интерес к подобным структурам, в первую очередь как люминесцентным интеркаляторам, а также в связи с развитием кластерной химии.

Несмотря на многообразие возможных структур азапиренов (около 300) в настоящее время синтезированы лишь некоторые представители. Это связано в первую очередь с отсутствием удобных методов *пери*-аннелирования гетероциклических ядер к феналенам и азафеналенам.

Ранее, был разработан метод синтеза 1,3,6,8-тетраазапиренов многостадийным синтезом исходя из перимидинов [1]. В настоящей работе мы предлагаем одностадийный синтез этих и родственных им соединений.

В качестве исходных использовались доступные карбонильные соединения 1. Мы показали, что реакция **1a-c** с трехкратным избытком азидата натрия в ПФК приводит к 1,3,6,8-тетраазапиренам **4** с выходом 64-72%:

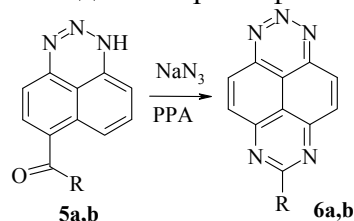


1-4a: R=H; **b:** R=Me; **c:** R=Ph;

Промежуточные **3** выделить не удалось, так как они быстро окисляются в ходе выделения.

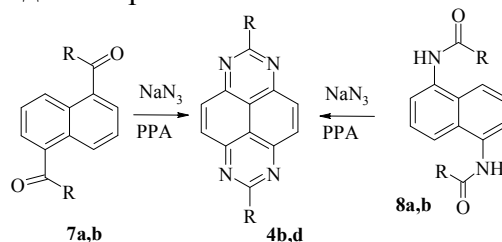
Реакцию можно остановить на стадии образования амидов **2**. Следовательно, первой стадией является реакция Шмидта.

Аналогично протекает реакция протекает с производными триазафеналена **5**:



5,6a: R=Me; **b:** R=Ph;

Тетраазапирены **4** были также получены реакцией дикетонов **7** и амидов **8** с азидом натрия в ПФК:



4b,7,8a: R=Me; **4d,7,8b:** R=Ph;

Литература

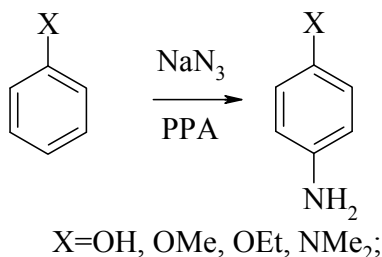
1. Dimrot O., Roos H. *Ann.* 456. 177 (1927).
2. Gerson F. *Helv. Chim. Acta.* 47. 1484 (1964).
3. Пожарский А.Ф., Королева В.Н., Комиссаров И.В., Филиппов И.Т., Боровлев И.В. *Хим.-фарм. жс.* 12. 34 (1976).

Азид натрия в ПФК – новый реагент для электрофильного аминирования

Аксенов А.В., Ляховненко А.С., Кугутов М.М.

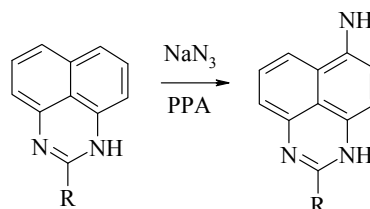
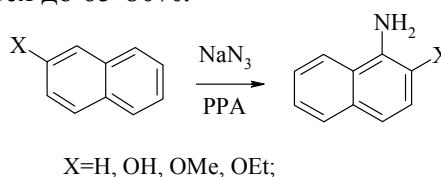
Ставропольский государственный университет, ул. Пушкина, д.1,
Ставрополь, 355009, Россия e-mail: k-biochem-org@stavsru

Разработан метод электрофильного аминирования основанный на реакции ароматических соединений с азидом натрия в полифосфорной кислоте (ПФК).

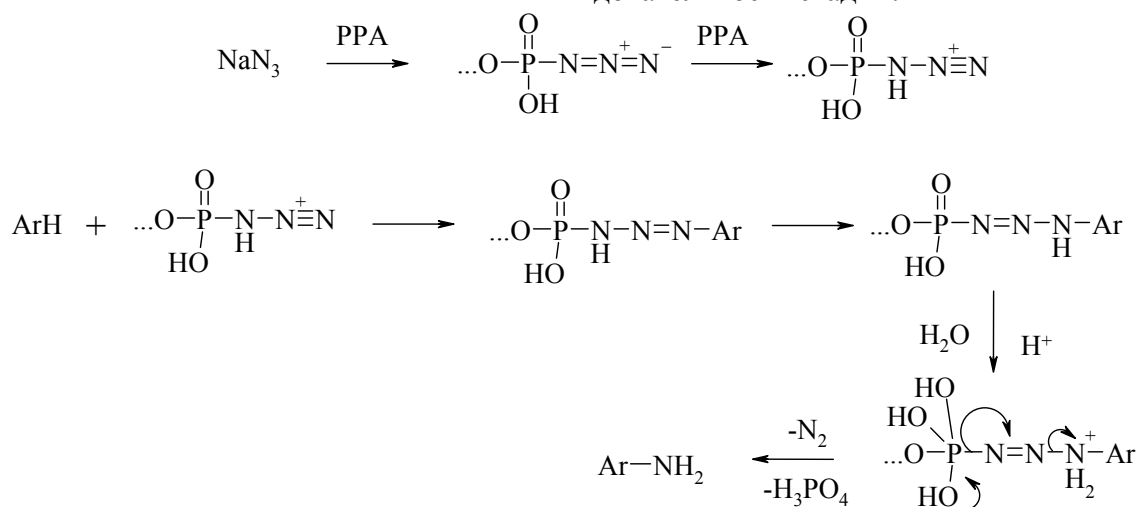


Показано, что в реакцию вступают арены, содержащие донорный заместитель (OH, OR, NMe₂). Ацетаниlid, бензол, толуол в реакцию не вступают.

В случае производных нафталина наличие донорного заместителя не требуется. С самим нафталином выход 1-нафтиламина составил 22%, при наличии донорных заместителей выход увеличивается до 65-80%.



Реакция включала следующую последовательность стадий:



Достоинством метода является возможность осуществления последующих превращений in one pot. Таким способом удалось получить хинолины и хиназолины, индолы.1976).

Аннелирование 1,3-дiazепинового ядра к перимидинам

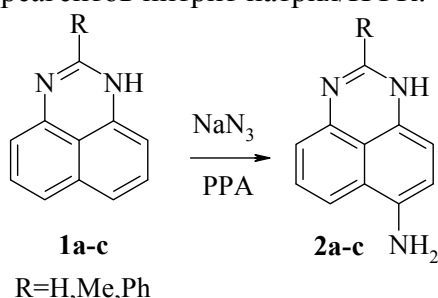
Аксенов А.В., Ляховненко А.С., Нуреева К.Э.

Ставропольский государственный университет, ул. Пушкина, д.1
Ставрополь, 355009, Россия e-mail: k-biochem-org@stavs.ru

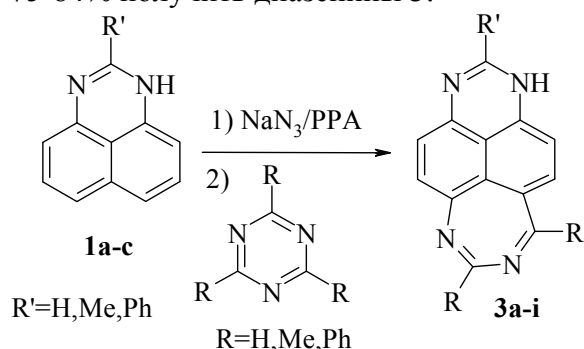
Известно, что многие производные diaзепинов обладают высокой биологической активностью. В тоже время Диазепины – производные азафеналенов, которые являются аналогами плеадиена оставались неизвестными.

Данная работа посвящена разработке методов синтеза таких соединений.

Мы показали, что перимидины **1** с высоким выходом аминируются системой реагентов нитрит натрия/ПФК:

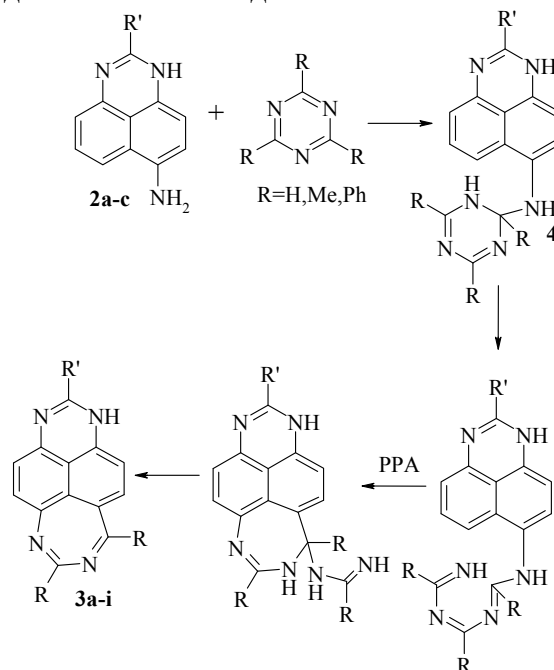


Было решено использовать эту реакцию для разработки методов синтеза diaзепинов. Оказалось, что in one pot реакция перимидинов **1** с азидом натрия и 1,3,5-триазидами позволяет с выходом 75-84% получить diaзепины **3**:

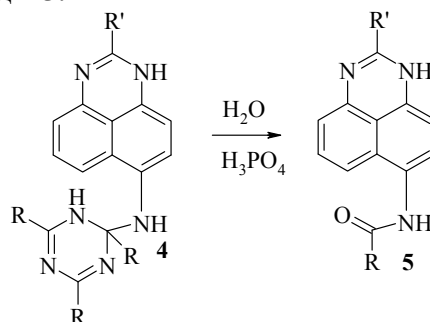


В случае замещенных 1,3,5-триазинов реакцию удалось осуществить как трехкомпонентную.

Реакция включает следующую последовательность стадий:



Реакцию можно остановить на стадии образования промежуточных **4**. В результате их гидролиза были получены амиды **5**:



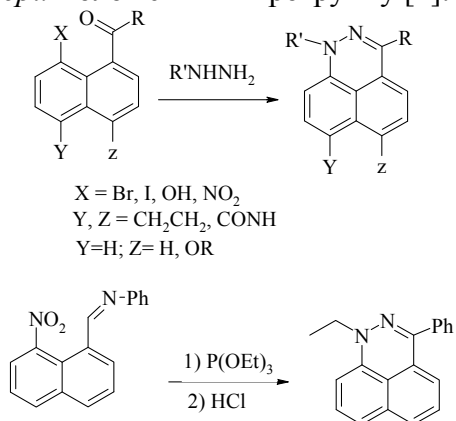
Синтез производных 1,2,6,7- и 1,2,6,8-тетраазапирена с помощью гидразидов кислот в ПФК

Аксенов А.В., Ляховненко А.С., Щербаков С.В.

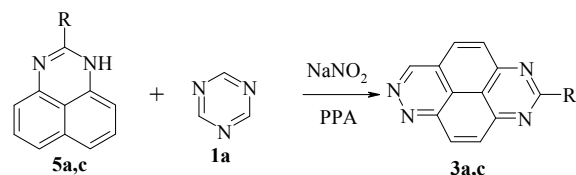
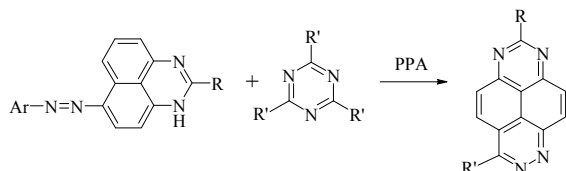
Ставропольский государственный университет, ул. Пушкина, д.1
Ставрополь, 355009, Россия e-mail: k-biochem-org@stavs.ru

Данная работа посвящена синтезу ранее неизвестных классов гетероциклических соединений – производных 1,2,6,7- и 1,2,6,8-тетраазапирена. Задача синтеза таких соединений сводится к *пери*-аннелированию пиридазинового ядра.

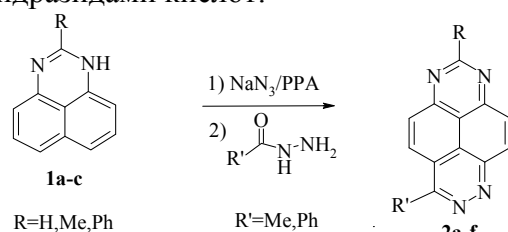
Существующие методы аннелирования пиридазинового ядра к производным нафталина включают или создание связей C-N и C=N, или связи N-N. Первое достигается взаимодействием с гидразидными соединениями, содержащих в соседних *пери*-положениях нафталинового ядра карбонильную группу и галоген, гидроксильную или нитрогруппу [1-4], второе – частичным восстановлением оснований Шиффа, содержащих в соседнем *пери*-положении нитрогруппу [1]:



Практически параллельно с этой работой в нашей лаборатории были разработаны методы синтеза 1,2,6,8-тетраазапиренов основанные на реакции 1,3,5-триазинов с азо- и нирозосоединениями:

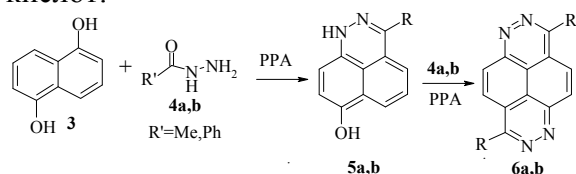


В настоящей работе мы предлагаем более простой способ синтеза этих соединений основанный на аминировании перимидинов **1a-c** нитритом натрия в ПФК и последующей *in one pot* реакцией с гидразидами кислот:



Выход 56-69%.

1,2,6,7-Тетраазапирены **6** удалось получить реакцией 1,5-дигидрокси-нафталина **3** с гидразидами кислот:



Промежуточные **5** удалось выделить и охарактеризовать.

Литература

1. Mezheritskii V.V., Tkachenko V.V. *Adv. Heterocyclic Chem.* 51. 1 (1990).
2. Lacy Ph.H., Smith D.C.C., *J. Chem. Soc. (C)*, 747 (1971).
3. Lacy Ph.H., Smith D.C.C., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* 419 (1975).
4. Аксенова И.В., Сапрыкина Н.Г., Аксенов А.В., *ЖОрХ*, 44(1). 148 (2008).

Синтез 1,3-дизапиринов на основе 7-метоксинафталин-1-карбальдегида

Аксенов А.В.^а, Демидова Н.В.^а, Левина И.И.^б, Ковяшников Е.С.^а

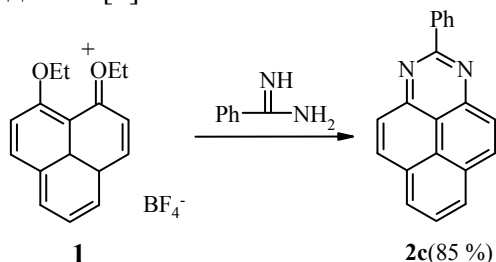
^аСтавропольский государственный университет, ул. Пушкина, д.1,

Ставрополь, 355009, Россия e-mail: k-biochem-org@stavs.ru

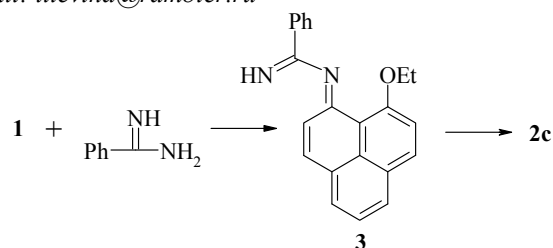
^бИнститут биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, ул. Косыгина, 4

Москва, 119991, Россия e-mail: iilevina@rambler.ru

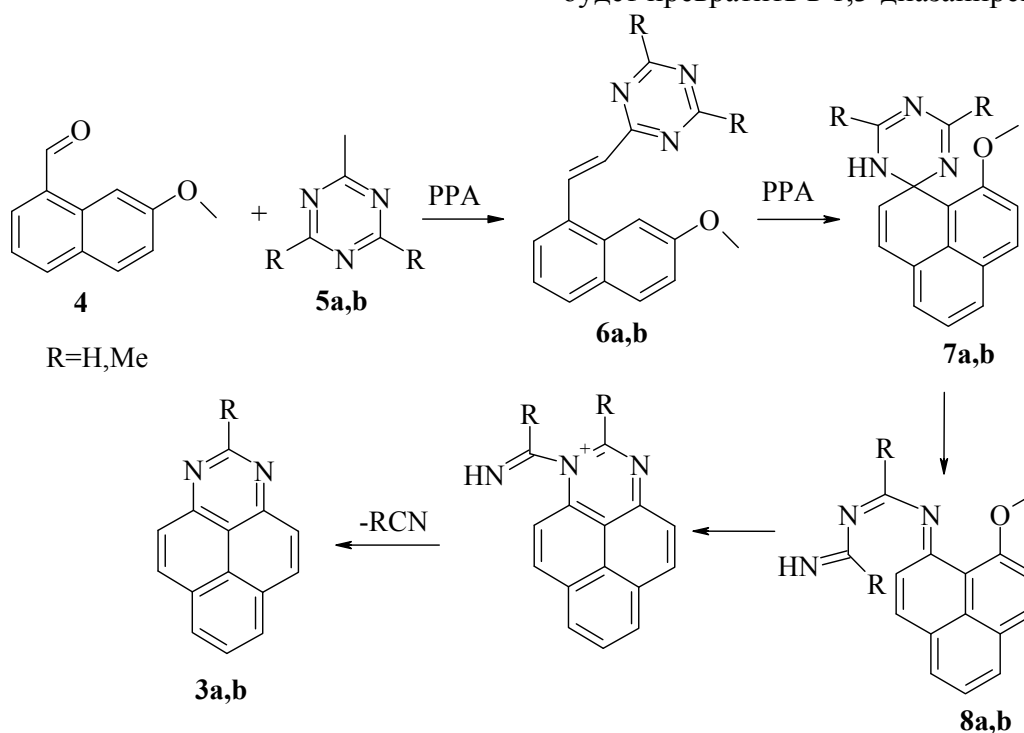
Ранее, был описан синтез 1,3-дизапиринов **2** основанный на взаимодействии малодоступной соли **1** с бензамидином [1]:



Реакция включала следующую последовательность стадий:



Основываясь на наших предыдущих исследованиях, мы предположили, что промежуточные аналогичные **3** можно получить другим способом из более доступного 7-метоксинафталин-1-карбальдегида (**4**), и далее, в ходе реакции, увеличив температуру, их можно будет превратить в 1,3-дизапирины **2**:



Действительно, нагревание альдегида **4** с 1,3,5-триазидами **5** сначала при 70⁰С, а затем при 160⁰С позволяет получить дизапирины **3a-b** с выходом 27-33%.

Литература

1. Neidlein R., Behzadi Z. *Chem. Ztg.* 102. 199 (1978).

Димеризация и циклодимеризация перимидинов

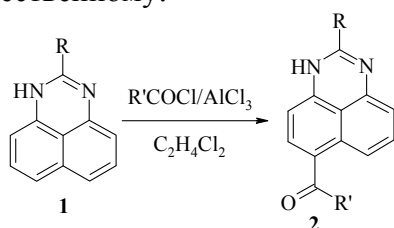
Аксенов Н.А., Аксенов А.В., Ляховненко А.С.

Ставропольский государственный университет, ул. Пушкина, д.1
Ставрополь, 355009, Россия e-mail: k-biochem-org@stavsu.ru

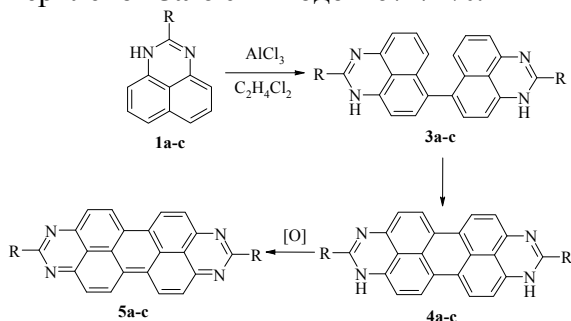
Полиядерные ароматические и гетероароматические соединения представляют интерес в качестве органических люминофоров, красители, люминесцентных интеркаляторов. В последнее время возрос интерес к подобным структурам, в первую очередь в связи с развитием нанотехнологий.

Данная работа посвящена синтезу ранее неизвестного класса гетероциклических соединений – производных пиримидо[4',5'6':6,7]феналено[1,2,3-*gh*]периимидинов (дипиримидопериленов) **5a-c**.

Перимидины **1a-c** легко ацилируются хлорангидридами кислот при комнатной температуре с образованием соответствующих кетонов **2** с выходом близким количественному:

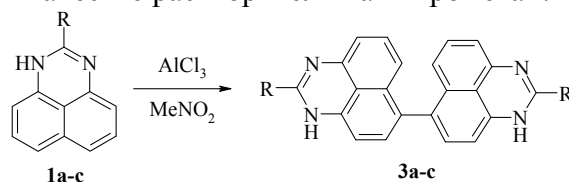


В отсутствие ацилирующего реагента реакция ранее не проводилась. Оказалось, что в этих условия реакция легко протекает с образованием дипиримидопериленов **5a-c** с выходом 67-74%:



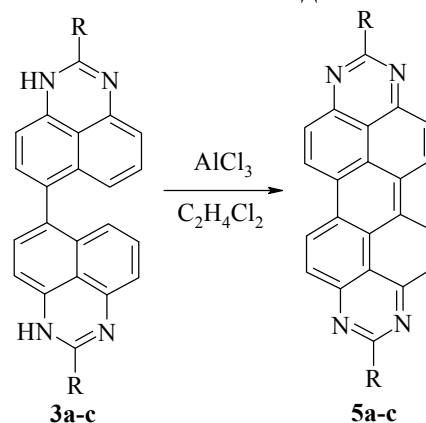
1-5a: R = H; **b:** R = Me; **c:** Ph;

В качестве промежуточных постулируется образование 6(7),6'(7')-биперимидинов **3a-c**. Эти вещества были получены с выходом близким количественному при замене дихлорэтана в качестве растворителя на нитрометан:



1,3a: R = H; **b:** R = Me; **c:** Ph;

Последующей реакцией с хлоридом алюминия в дихлорэтано эти соединения удалось превратить в дипиримидоперилены **5a-c** с высоким выходом:



Вероятно, в приведенных в работе реакциях образование промежуточных включает образование π -комплексов, а возможно, и катион-радикалов.

Синтез 3-гетарилхинолинов с помощью системы реагентов

1,3,5-триазины/ПФК

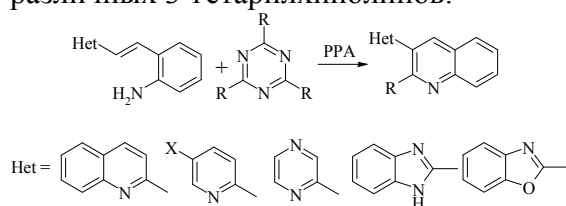
Аксенова И.В., Маликова И.В., Аксенов А.В., Ковяшников Е.С.

Ставропольский государственный университет, ул. Пушкина, д.1
Ставрополь, 355009, Россия e-mail: k-biochem-org@stavsru.ru

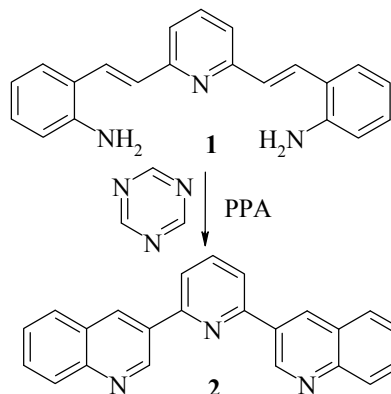
3-Гетарилхинолины являются эффективными модельными соединениями для изучения реакций одноэлектронного переноса, электрофильного и нуклеофильного замещения. Они позволяют сравнить реакционную способность двух замещенных гетероциклов в рамках одной молекулы, и образуют относительно устойчивые анион-радикалы и дианионы.

В настоящей работе предлагается новый метод получения таких соединений основанный на использовании системы реагентов 1,3,5-триазины/ПФК.

Мы показали, что реакция о-аминостиролов, содержащих в β-положении гетарильный заместитель реагируют с 1,3,5-триазины в ПФК с образованием различных 3-гетарилхинолинов:



Выход составляет от 18-64%.



Исходя из соединения 1 был получен трис гетероцикл 2.

Таким образом, метод оказался эффективным для синтеза широкого спектра 3-гетарилхинолинов.

Непределённые нитросоединения в ПФК – новый реагент для *пери*-аннелирования *[a,b]*пиридинового кольца к перимидину

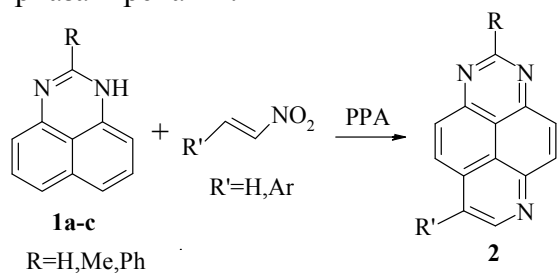
Аксенова И.В., Ляховненко А.С., Демидова Н.В., Кумшаева А.Б.

Ставропольский государственный университет, ул. Пушкина, д.1
Ставрополь, 355009, Россия e-mail: k-biochem-org@stavsru

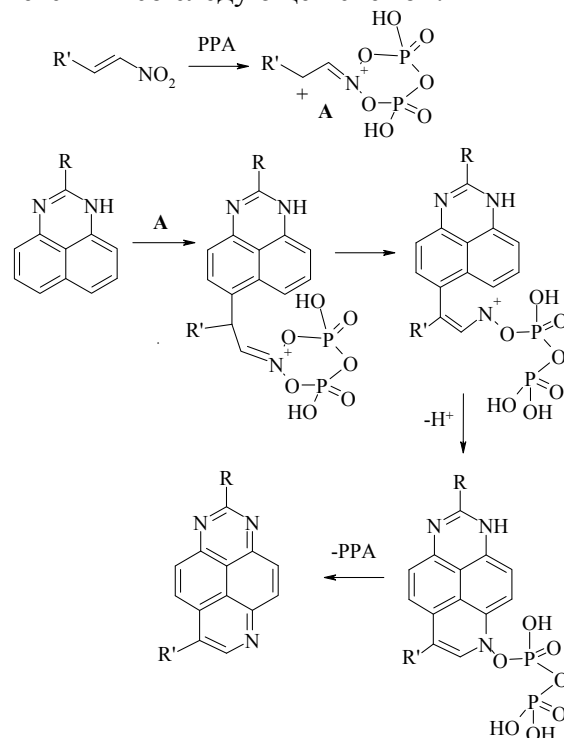
Одной из фундаментальных задач, стоящих перед химиками-органиками, является создание новых эффективных синтетических методов. Это связано с тем, что открываются дополнительные синтетические возможности использования известных реагентов, особенно в их новых, порой неожиданных комбинациях. Эти дополнительные возможности открывают пути синтеза ранее неизвестных веществ, обладающих полезными свойствами. К таким соединениям относятся, производные пирена и его гетероциклические аналоги, производными которых являются многие органические люминофоры, красители, найдены эффективные лекарственные препараты. В последнее время возрос интерес к подобным структурам, в первую очередь как люминесцентным интеркаляторам, а также в связи с развитием нанотехнологий.

До начала наших работ методов аннелирования *[a,b]*пиридинового ядра без участия функциональных групп фенола не существовало. Поэтому в данной работе предлагается такой метод, основанный на использовании непределённых нитросоединений.

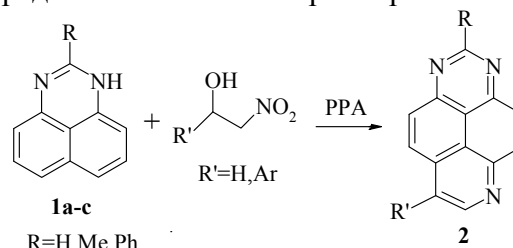
Мы показали, что нагревание перимидинов с непределёнными нитросоединениями в ПФК приводит с выходом 26-41% к ранее неизвестным 1,3,6-триазапиренам **2**:



Вероятно, реакция протекает в соответствии со следующей схемой:



Вместо непределённых нитросоединений в реакции можно использовать их предшественники – нитроспирты:



Выход при этом существенно не меняется.

Синтез новых фотосенсибилизаторов ряда кумарина

Алексеева В.И., Маринина Л.Е., Савина Л.П., Лукьянец Е.А.

ФГУП "ГНЦ"НИОПИК", Б.Садовая, 1/4, Москва, 123995, Россия e-mail: lab31@niopik.ru

Данная работа посвящена синтезу новых водорастворимых производных кумарина с целью их использования в качестве потенциальных антибактериальных фотосенсибилизаторов. Синтез производных кумарина – 3-аминозамещенных 7-имино-7H-

хромено[3',2':3,4]пиридо[1,2a]бензимидазол-6-карбонитрила, его 7-оксо- и 14-цианозамещенных аналогов и их четвертичных солей - осуществляли по схемам 1 и 2.

Схема 1:

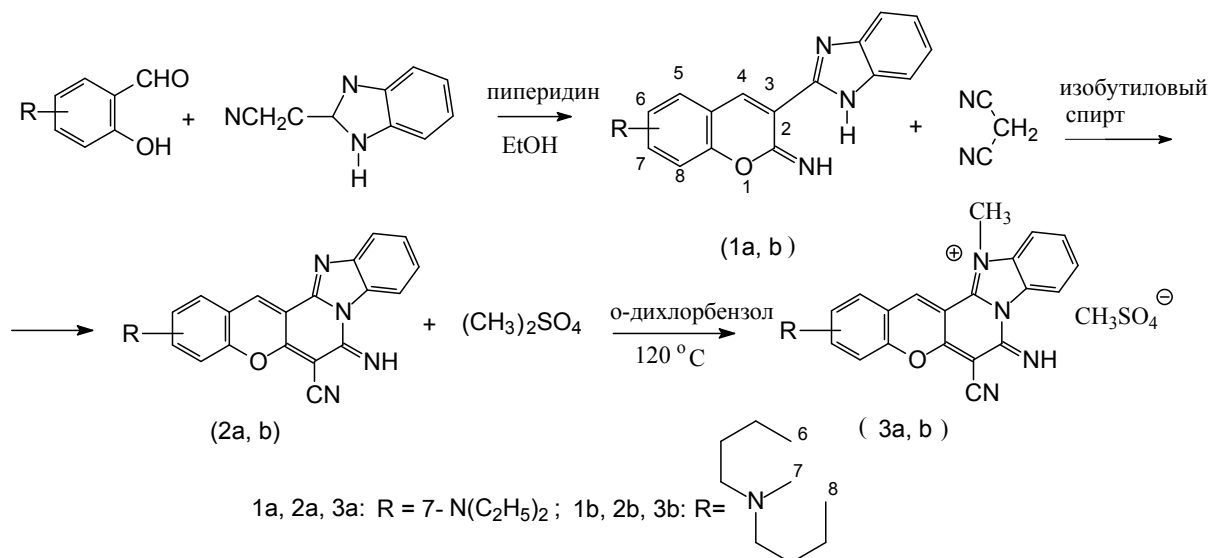
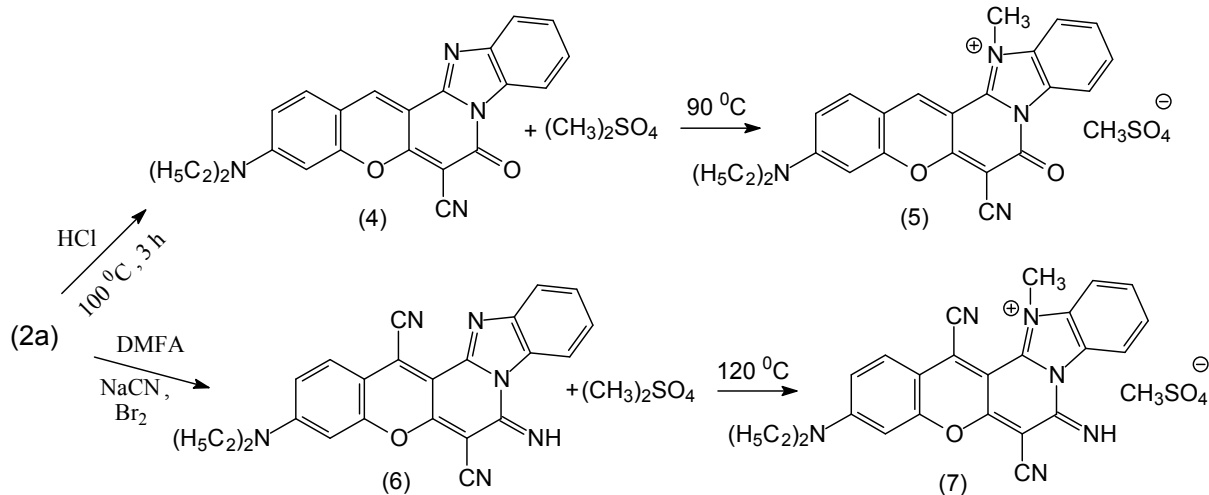


Схема 2:



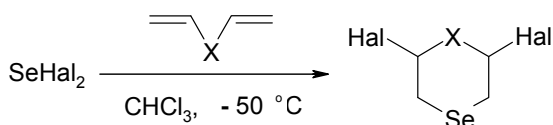
Соединения 3a, b, 5 и 7 растворимы в воде, поглощают в области 530 -660 нм и могут быть использованы как сенсбилизаторы для фотоочистки воды.

Новые селенсодержащие гетероциклы на основе дивинилхалькогенидов и дигалогенидов селена

Амосова С.В., Пензик М.В., Волкова К.А., Куркутов Е.О., Потапов В.А.

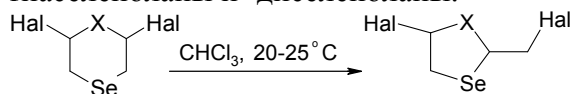
Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского
Сибирского отделения Российской Академии наук
ул. Фаворского, д. 1, Иркутск, 664033, Россия, e-mail: amosova@irioch.irk.ru

Систематически изучены ранее неизвестные реакции присоединения дигалогенидов селена к дивинилсульфиду и дивинилселениду. Реакции приводят к новым шестичленным гетероциклам, 2,6-дигалоген-1,4-тиаселенанам и -диселенанам, с выходом до количественного.



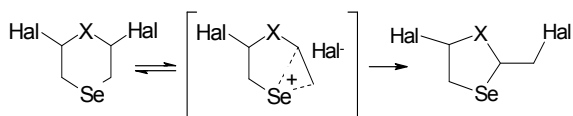
Hal = Cl, Br; X = S, Se

Обнаружена новая перегруппировка шестичленных гетероциклов, 2,6-дигалоген-1,4-тиаселенанов и -диселенанов, в пятичленные гетероциклы, 5-галоген-2-галогенметил-1,3-тиаселеноланы и -диселеноланы.



Hal = Cl, Br; X = S, Se

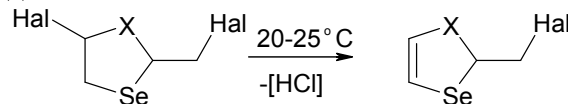
Перегруппировка легко протекает в растворе хлороформа при комнатной температуре. Можно предположить, что перегруппировка идет через промежуточный 3-членный интермедиат. Известно, что атом галогена сильно активирован в 2-галогенэтилселенидах за счет эффекта анхимерного содействия атома селена. В данном случае эффект анхимерного содействия приводит к увеличению подвижности аниона галогена и его миграции.



Hal = Cl, Br; X = S, Se

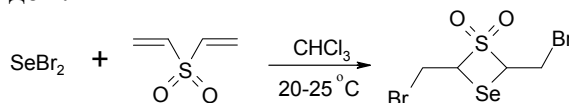
Под действием пиридина или при пе-

регонке 5-галоген-2-галогенметил-1,3-тиаселеноланы и -диселеноланы превращаются соответственно в 2-галогенметил-1,3-тиаселенолы и -диселенолы.



Hal = Cl, Br; X = S, Se

Изучена реакция присоединения дибромида селена к дивинилсульфону, которая протекает с высокой региоселективностью и приводит к четырехчленному гетероциклическому соединению, 2,4-бис(бромметил)-1,3-тиаселенетан-1,1-диоксиду, с количественным выходом.



Строение полученных соединений доказано методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{77}Se , хромато-масс-спектрометрии и подтверждено данными элементного анализа. Установлен диастереомерный состав полученных соединений.

Синее и О,О'-дibenзоилированное белое индиго в условиях реакции Вильсмейера

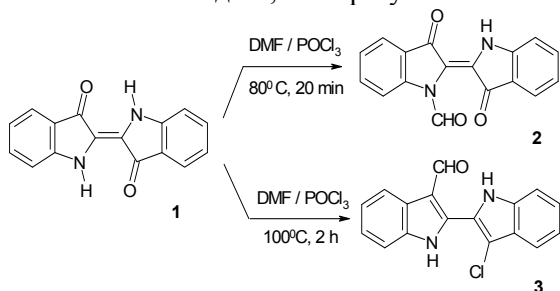
Андин А.Н., Майборода Д.А.

Дальневосточный государственный университет, ул. Октябрьская, 27
Владивосток, 690950, Россия; e-mail: andin@chem.dvgu.ru

Синтезу и изучению свойств различных функциональных производных индиго, замещенных в бензольных ядрах или по атомам азота, посвящено большое число исследований. В частности, реакции его N-ацилирования, в основном ацетилирования и бензоилирования, известны уже давно [1]. Также опубликованы более современные работы в этой области [2, 3].

Данная работа посвящена изучению химического поведения синего и О,О'-дibenзоилированного белого индиго в условиях реакции формилирования по Вильсмейеру. Эта реакция в ряду производных индиго ранее не описана в литературе.

Из нескольких опробованных вариантов проведения реакции нами был выбран оптимальный, в соответствии с которым индиго **1** суспендируют в смеси равных объемов ДМФА и POCl₃ и перемешивают при 80 °С в течение 20 мин. После разложения реакционной смеси водой получают с выходом 90 % N-формилиндиго **2**, при этом важно, что образуется только моноформильное производное, а N,N'-диформил-индиго, которое можно было ожидать, не образуется.



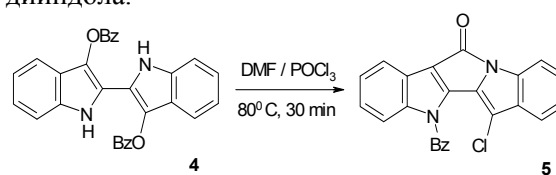
Если же моноформилиндиго не выделять, а повысить температуру до 100 °С и далее перемешивать еще 2 ч, то дальнейшее течение реакции сопровождается сильным осмолением, из сложной смеси в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии было выделено с низким выходом только соединение **3** - продукт дальнейшего превращения моноформилиндиго.

Образование бисиндола можно объяснить восстановлением индиго в условиях реакции с последующим взаимодействием восстановленной формы с POCl₃ и формилированием по положению 3 по схеме ипso-замещения.

Другой альтернативный путь возникновения восстановленной формы индиго – его диспропорционирование.

Следует отметить, что подобные функциональные производные 2,2'-бисиндола являются достаточно труднодоступными соединениями.

Также нами было изучено поведение восстановленной формы индиго – О,О'-дibenзоилированного белого индиго **4** в аналогичных условиях. Соединение **4** растворяют в смеси равных объемов ДМФА и POCl₃ и перемешивают 0,5 ч при 80 °С. Процесс также сопровождается значительным осмолением, с помощью колоночной хроматографии с выходом 25 % выделяют продукт **5** - производное пирроло [1,2-а;3,4-б] дииндола.



Вероятно, последовательность элементарных стадий, приводящая к соединению **5**, включает в себя миграцию одной из бензильных групп к атому азота, замещение функциональных групп в положениях 3,3' на хлор и формильную группу с последующим формированием центрального пятичленного цикла.

Пирроло [1,2-а;3,4-б] дииндолы являются практически не изученным типом гетероциклов, в литературе описан лишь 1 пример синтеза производного данной гетероциклической системы [4].

Строение всех полученных соединений доказано с помощью ЯМР- и ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Литература

1. Posner T., *Chem.Ber.*, 59, 1814 (1926).
2. Setsune J., Wakemoto H., Matsueda T., Masuura T., Tajima H., Kitao T., *J.Chem.Soc., Perkin Trans I*, 2305 (1984).
3. Omote Y., Fujiki K., Awano H., Kubota I., Nishio T., Aoyama I., *Bull.Chem.Soc.Jpn.*, 54, 627 (1981).
4. Dittmann K., Pindur U., *Heterocycles*, 24 (4), 1079 (1986).

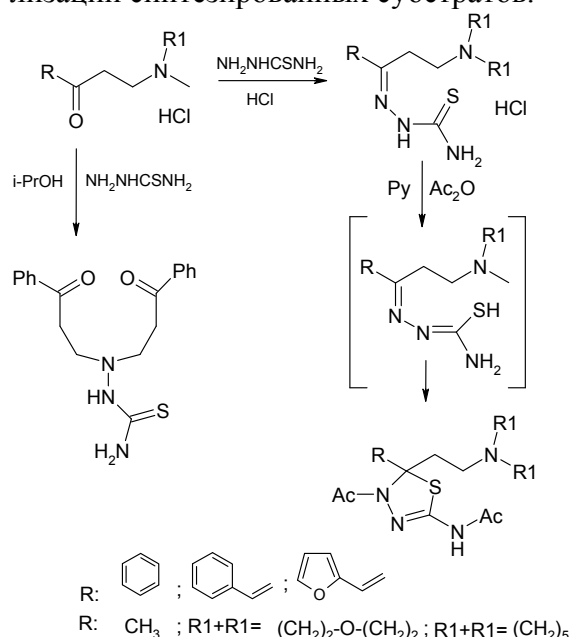
Синтез соединений тиадиазолинового ряда на основе β -аминокетонов

Аниськов А.А., Щекина М.П., Клочкова И.Н.

Саратовский государственный университет, ул. Астраханская д.83
Саратов, 410012, Россия e-mail: aniskovaa@mail.ru

Ранее нами сообщалось о синтезе не известных спиросочленённых гетероциклических систем гидразолового ряда на основе α,β -ненасыщенных кетонов.

Целью данной работы явился синтез тиосемикарбазонов β -аминокетонов на основе кетонов Манниха насыщенного и ненасыщенного рядов, а также осуществление внутримолекулярной гетероциклизации синтезированных субстратов.



Синтез тиосемикарбазонов осуществлялся по средством взаимодействия оснований Манниха с тиосемикарбазидом при нагревании реагентов в эквимольном соотношении в изопропиловом спирте в присутствии каталитических количеств соляной кислоты. Установлено, что реакция протекает с образованием целевых продуктов с выходами до 90%. В ЯМР¹H спектрах синтезированных соединений 2 отмечены мультиплетные сигналы метиленовых звеньев аминометиленового фрагмента (2,43-2,56 м.д.), для арилидиеновых производных характерным является присутствие двух дуплетов винильных протонов (6.81-6.87 м.д. J 6.4 Гц). Показано

так же, что в отсутствии кислотного катализа доминирующим становится процесс дезаминирования аминокетона с последующим присоединением по Михаэлю с образованием структуры 3.

Гетероциклизацию тиосемикарбазонов β -аминокетонов проводили в среде пиридина в присутствии ацилирующего агента (уксусный ангидрид). Нами установлено, что данная реакция протекает региоселективно и приводит к образованию тиадиазолиновой гетероциклической системы с выходом до 84%. В ЯМР¹H спектрах соединений 4 (для арилидиеновых производных) характерным явилось наличие сигналов винильных протонов (6,52-6,65 м.д. J =16 Гц). В спектрах ЯМР¹³C отмечен сигнал четвертичного атома углерода (82.9-83,1 м.д.).

Таким образом, нами осуществлен синтез тиосемикарбазонов β -аминокетонов различных рядов с высокими выходами. Показано, что внутримолекулярная гетероциклизация последних в условиях ацилирования данных соединений протекает региоселективно и ведёт к образованию тиадиазолиновой системы.

Литература

1. Клочкова И.Н. Аниськов А.А., ЖОрХ., 49(1), 23 (2009).
2. А.А.Анис'ков, А.А. Sazonov, I.N. Klochkoва *Mend. Comm.*, 19(1), 52 (2009).

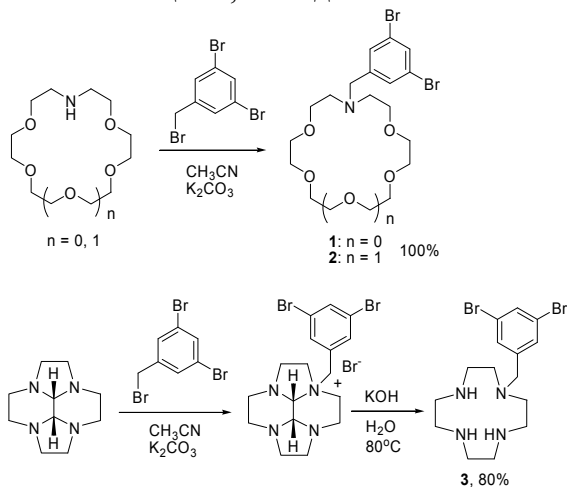
Синтез бисмакроциклических соединений палладий-катализируемым аминированием *N*-(3,5-дибромбензил)замещенных циклена и азакраун-эфиров.

Анохин М.В., Аверин А.Д., Белецкая И.П.

Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет
Ленинские горы, 119991, Москва, e-mail anokhinmv@gmail.com

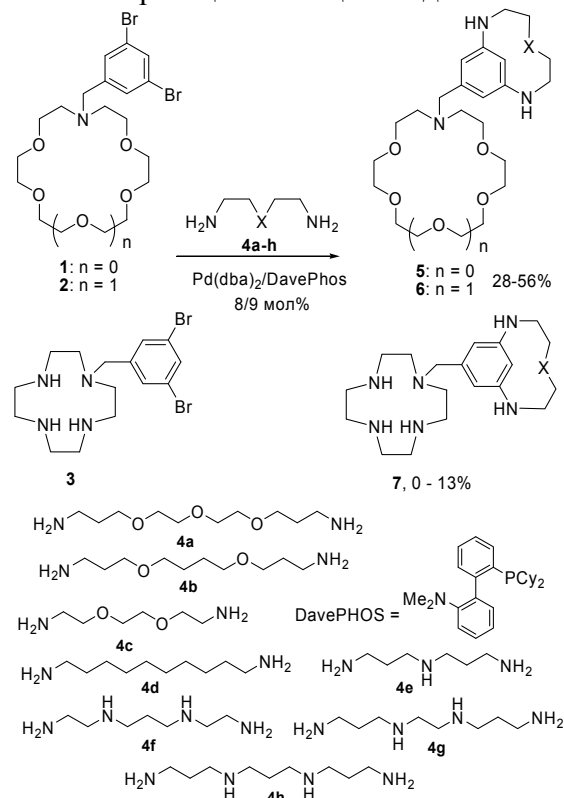
Ранее нами показано, что палладий-катализируемое аминирование 1,3-дибромбензола линейными полиаминами является удобным одностадийным методом синтеза полиазамакроциклов [1]. Данный подход распространен на *N*-(3,5-дибромбензил)замещенные азакраун-эфиры и циклен с целью синтеза бисмакроциклических соединений.

Исходные производные 1-аза-15-краун-5 **1** и 1-аза-18-краун-6 **2** синтезировали с количественным выходом из азакраун-эфиров и 3,5-дибромбензилбромидом. Производное циклена **3** получали из цис-глиоксальциклена с последующим снятием аминальной защиты, выход составил 80%.



Данные соединения были введены в реакции палладий-катализируемого аминирования с линейными диаминами **4a-d** и полиаминами **4e-h**. Оказалось, что стандартная каталитическая система Pd(dba)₂/BINAP недостаточно эффективна, поскольку образуется значительное количество продуктов моноаминирования. Использование DavePHOS в качестве лиганда позволило значительно увеличить выходы бисмакроциклов, которые сильно зависят как от строения аминов **4**, так и от природы исходных со-

единений **1-3**. Высокие выходы бисмакроциклов **5a-d** и **6a-d** (до 56%) получены при использовании диаминов и производных азакраун-эфиров **1** и **2**, с три- и тетраминами выходы не превышают 29%. При использовании производного циклена **3** даже с более реакционноспособными диаминами выходы бисмакроциклов **7** не превышают 13%, а с полиаминами реакция вообще не идет.



Работа выполнена при поддержке грантами РФФИ 06-03-32376 и 08-03-00628.

Литература

1. Aверин А.Д., Shukhaev A.V., Golub S.L., Buryak A.K., Beletskaya I.P. *Synthesis*, **2007**, 2995-3012.

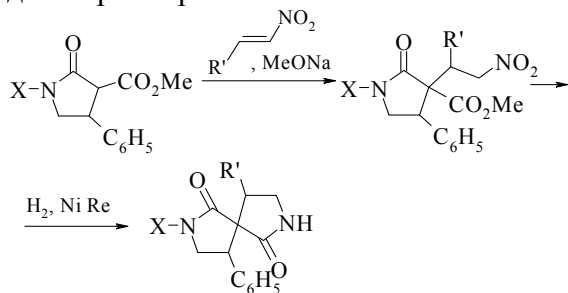
Пирролидонкарбоксилаты как ключевые структуры в синтезе принципиально нового типа аналогов пираретама

Артемова О.В., Никоноров А.А., Остроглядов Е.С.,
Васильева О.С., Берестовицкая В.М.

Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена
Россия, 191186, Санкт-Петербург, наб. Мойки, д. 48, e-mail: kohRGPU@herzen.spb.ru

2-Пирролидон является ключевой структурой широко используемых в настоящее время препаратов – пираретама и фенотропила (карфедона) [1, 2]. Оригинальным методом получения гетероциклических систем нового типа – спиропирролидонов – может быть реакция пирролидонкарбоксилатов с непредельными нитросоединениями и последующее восстановление аддуктов Михаэля электролитическим водородом.

Нами изучено взаимодействие замещённых и незамещённых по атому азота 3-ме-токсикарбонил-4-фенил-2-пирролидонов с арил(гетерил)нитроэтенами; причём все пирролидонкарбоксилаты вводились в эти реакции в виде индивидуальных диастереомеров.



X = R¹CHCH(CO₂Me)₂ при R = C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, пиридил-3; R' = C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, пиридил-3.

X = H: R' = C₆H₅, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-Me₂NC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, пиридил-3, фурил-2, индолил-3, 1-метилиндолил-3, 1-бензилиндолил-3, 2-метилиндолил-3, 1,2-диметилиндолил-3, 1-бензил-2-метилиндолил-3

Во всех случаях выделены C³-аддукты: диастереооднородные N-замещённые [X = R¹CHCH(CO₂Me)₂] и N-незамещённые (X = H) нитроэтилпирролидонкарбоксилаты в виде одного (R' = 4-Me₂NC₆H₄, индолил-3, 1-метилиндолил-3, 1-бензилиндолил-3, 2-метилиндолил-3, 1,2-диметилиндолил-3, 1-бензил-2-метилиндолил-3) или двух (R' = C₆H₅, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄,

4-NO₂C₆H₄, пиридил-3, фурил-2) диастереомеров в соотношении 1 : 1. Последние разделены дробной перекристаллизацией на индивидуальные диастереомеры «а» и «б». Их строение доказано с помощью спектроскопии ЯМР¹H, ¹³C (с привлечением NOESY эксперимента).

Восстановление индивидуальных стереоизомеров нитроэтилпирролидонкарбоксилатов электролитическим водородом на скелетном никелевом катализаторе сопровождалось внутримолекулярным ацилированием первоначально образующейся аминогруппы и привело к формированию спирогетероциклических систем. Предлагаемый метод является препаративно удобным способом получения спиропирролидонов с различными карбо- и гетероциклическими заместителями.

Синтезированные диастереооднородные арил(гетерил)-3,3'-спиропирролидоны – потенциально биологически активные соединения, которые могут использоваться для получения спироаналогов ноотропного препарата пираретама.

Работа выполнена при финансовой поддержке правительства Санкт-Петербурга (гранты 2.5/30-04/19 и 30-04/83).

Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Изд. 15-е. М.: РИА Новая Волна, 2007.
2. Берестовицкая В.М., Зобачева М.М., Васильева О.С., *Известия РГПУ им. А.И. Герцена. Сер. Естественные и точные науки.* 2(4),133 (2002).

Синтез и изучение свойств N-алкилзамещенных нитроимидазолов в реакциях с олефинами

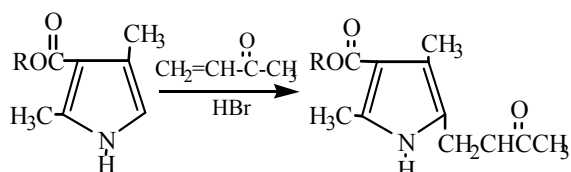
Ахтямова З.Г., Ларионова О.А.

Казанский государственный технологический университет, ул. К.Маркса, д.68
Казань, 420015, Россия e-mail: zuhra@kstu.ru

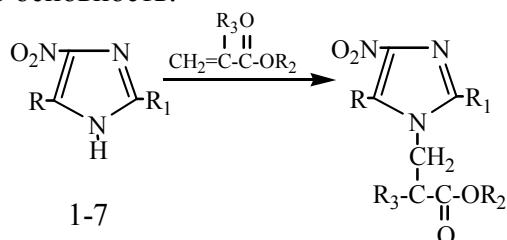
Данная работа посвящена поиску методов синтеза новых N-замещенных нитроимидазолов. В основу синтеза неописанных ранее N-алкилзамещенных нитроимидазолов положена реакция N-незамещенных нитроимидазолов с олефинами (реакция Михаэля).

Следует отметить, что изучение этой реакции представляет практический и фундаментальный интерес, поскольку ранее в ряду нитроимидазолов подобные исследования не проводились.

В литературе описаны несколько примеров [1] реакции Михаэля пирролов с α,β -ненасыщенными альдегидами, кетонами в присутствии кислотных катализаторов. В которых донором является таутомерная форма пиролла с активированной метиленовой группой в α -положении.



Анализ источников [1-3] побудил нас провести реакцию взаимодействия бензальанилина, бензальацетона, а также ряда олефинов с 4,5-динитроимидазолом в спиртовом растворе в присутствии катализатора, в качестве которого использовались соединения имеющие различную основность.

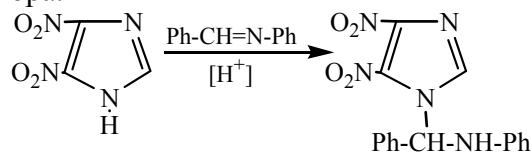


- 1 R=NO₂, R₁=H, R₂=H, R₃=H
- 2 R=NO₂, R₁=CH₃, R₂=CH₃, R₃=H
- 3 R=H, R₁=NO₂, R₂=C₂H₅, R₃=H
- 4 R=NO₂, R₁=Br, R₂=H, R₃=H
- 5 R=H, R₁=CH₃, R₂=H, R₃=H

6 R=Br, R₁=NO₂, R₂=H, R₃=H

7 R=R₁=NO₂, R₂=H, R₃=H

В ходе проведенного исследования были получены продукты конденсации нитроимидазола с бензальанилином в присутствии только кислотного катализатора.



Отметим, что без катализатора и в присутствии катализатора основной природы получить продукт конденсации с бензальанилином нам не удалось.

В отличие от пирролов присоединение олефинов идет по двойной связи к незамещенному атому азота. Этот факт находит подтверждение при анализе ИК спектров продуктов реакции, в которых выделяется интенсивная полоса поглощения в области 3120-3140 см⁻¹, соответствующие колебаниям СН группы имидазольного кольца во втором положении. С бензальацетоном и с олефинами, такими как кетобутил, этилметакрилат и метилметакрилат реакция с нитроимидазолом проходит в присутствии, как основного, так и кислотного катализатора. Анализ строения продуктов показывает, что реакция конденсации нитроимидазола с олефинами и со стерилкетонами протекает аналогичных условиях.

Литература

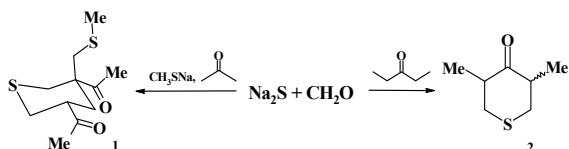
1. Органические реакции. Сб. /пер. с англ. под ред Луценко И.Д.-М.: Изд-во иностр. лит., 1963.-555с.
2. Берлин И.В., Шерлин А.В. // ЖОХ, 8(1), 16 (1938).
3. Triebs, Herrmann // Ann., 1, 592 (1955).

Производные тетрагидротиопирана из сульфида натрия

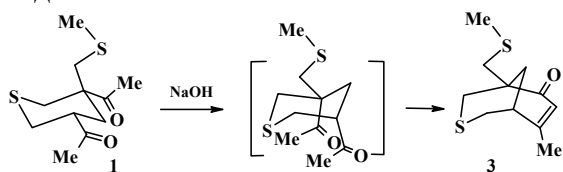
Баева Л.А., Улендеева А.Д., Никитина Т.С., Фатыхов А.А., Ляпина Н.К.

Институт органической химии УНЦ РАН, пр. Октября, д.71
Уфа, 450054, Россия e-mail: sulfur@anrb.ru

Конденсацией пропанона и пентан-3-она с формальдегидом, метилмеркаптидом и/или сульфидом натрия, присутствующими в не утилизируемых сернисто-щелочных стоках нефтеперерабатывающих и нефтехимических предприятий, при 20 °С в течение 10–30 мин получены соответственно 1-(5-ацетил-3-метилтиометилтетрагидро-2Н-3-тиопиранил)-1-этанол (**1**) и 3,5-диметилтетрагидро-2Н-тиопиран-4-он (**2**) с выходом 78–91 и 63–71%. Выход замещенных тетрагидротиопирана **1** и -тиопирана **2** возрастает при увеличении расхода формальдегида и содержания сульфида натрия в сернисто-щелочных стоках.

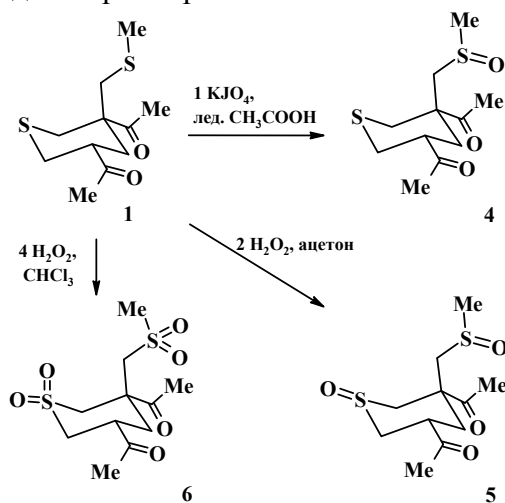


Полученные соединения **1** и **2** интересны с целью превращения их в новые гетероциклические системы. Установлено, что 1-(5-ацетил-3-метилтиометилтетрагидро-2Н-3-тиопиранил)-1-этанол (**1**) под действием водной щелочи (60 °С, 13 ч) претерпевает внутримолекулярную циклизацию с участием ацетильных групп (через кротоновую конденсацию) и образует 4-метил-1-(метилтиометил)-7-тиабицикло[3.3.1]нон-3-ен-2-он (**3**) с выходом 94%.



Неравнозначность двух атомов серы в молекуле 1-(5-ацетил-3-метилтиометилтетрагидро-2Н-3-тиопиранил)-1-этанола (**1**), выявленная при окислении последнего в сульфоксид йодатом калия в условиях потенциометрического титрования (на кривой титрования наблюдались

два скачка потенциала в пределах 700–870 и 850–960 мВ, соответствующие последовательному окислению атомов серы), была использована для получения моно- и дисульфоксидов. Окислением соединения **1** 1 экв. йодата калия в ледяной уксусной кислоте (20 °С, 1 ч) и двухмольным количеством пероксида водорода в ацетоне (20 °С, 17 ч) получены водорастворимые моно- **4** и дисульфоксиды **5** с выходом 48 и 80% соответственно. Используя 4 экв. пероксида водорода в хлороформе (20 °С, 14 ч) получен дисульфоксид **6** с выходом 98%. В моносульфоксиде **4** окислен атом серы в метилтиометильном заместителе. Моно- **4** и дисульфоксиды **5** образуются в виде пар диастереомеров.



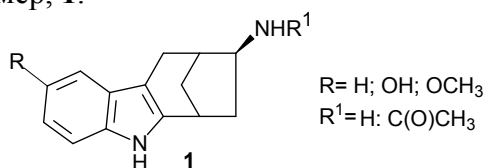
Синтез производных индола, конденсированных с каркасными спиртами, как потенциальных лигандов мелатониновых и серотониновых рецепторов

Баранова Т.Ю., Иванов А.А.*, Зык Н.В., Зефиров Н.С., Зефирова О.Н.

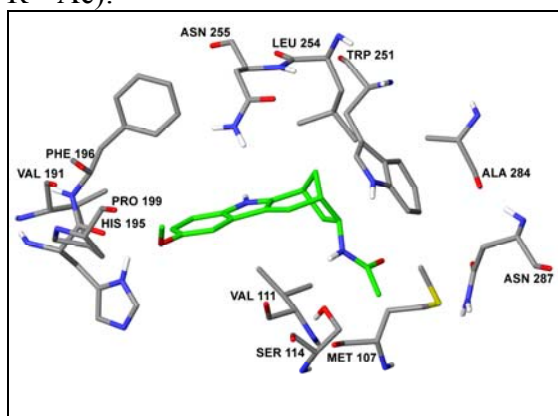
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет;
Ленинские горы, МГУ, д.1/стр.3, 119991, Москва, Россия, e-mail: olgaz@org.chem.msu

*Институт физиологически активных веществ РАН, Московская область, г. Черноголовка

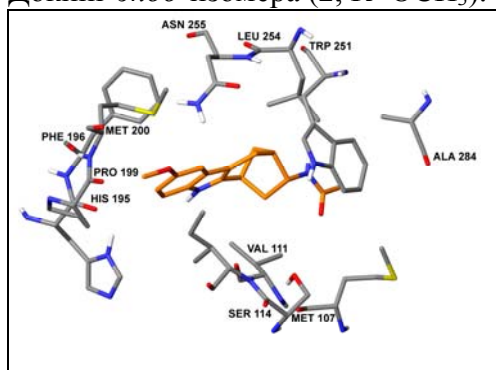
В рамках работ по созданию новых структур потенциальных лигандов мелатониновых и серотониновых рецепторов нами синтезированы производные индола, конденсированные с замещенными бициклическими каркасами [1,2], например, **1**.



В настоящей работе с помощью компьютерного моделирования показано, что для связывания с мелатониновыми рецепторами предпочтительным является *эндо*-изомер структуры **1** ($R=OCH_3$; $R^1=Ac$):



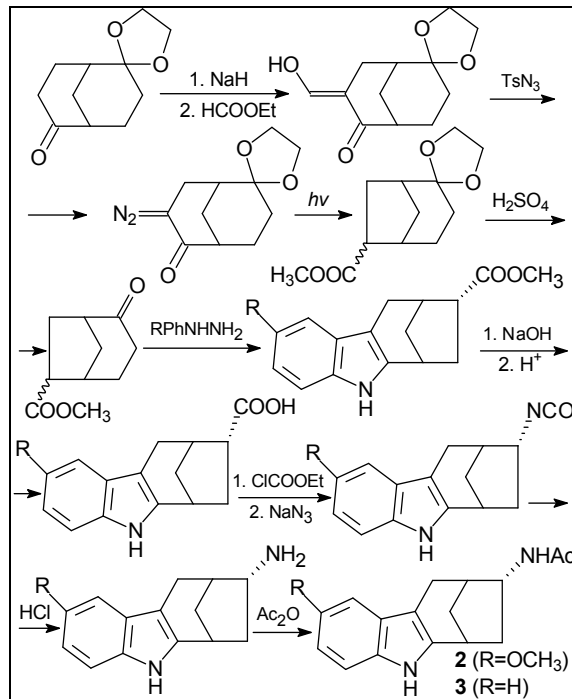
Докинг *эндо*-изомера (**2**, $R=OCH_3$).



Докинг *экзо*-изомера (**1**, $R=OCH_3$; $R^1=Ac$).

Соединение **2** ($R=OCH_3$) и его неза-

мещенный аналог **3** ($R=H$) синтезированы по следующей, разработанной нами, схеме:



На следующем этапе предполагается изучение аффинности 6-*эндо*-N-ацетокси-(5'-метоксииндоло[2,3-*b*])-бицикло[3.2.1]окт-2-ена **2** по отношению к различным подтипам мелатониновых рецепторов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и ОХНМ РАН.

Литература

1. Баранова Т.Ю., Зефирова О.Н., Аверина Н.В., Боярских В.В., Борисова Г.С., Зык Н.В., Зефиров Н.С. ЖОрХ. 2007. **43**. 1201.
2. Baranova T.Yu., Averina N.V., Zyk N.V., Zefirov N.S., Lyssenko K.A., Antipin M.Yu. and Zefirova. O.N. Mendelev Commun. 2009. **19**. 10.

Экологически чистый синтез 1-арил-3,4-пиразолдикарбоновых кислот

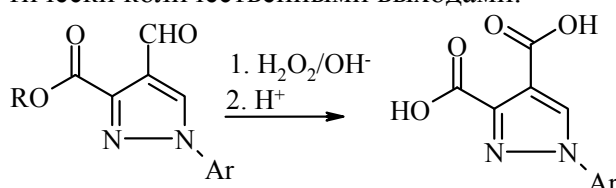
Барус М.М., Братенко М.К., Ташук К.Г., *Вовк М.В.

Буковинский государственный медицинский университет
58000, Театральная пл., 2, г. Черновцы, Украина
bratenko@inbox.ru

*Институт органической химии НАН Украины
02094, Мурманская, 5, Киев, Украина
mvovk@i.com.ua

3,4-Пиразолдикарбоновые кислоты и их производные находят применение в качестве базовых объектов для получения ряда фармакологически важных конденсированных пиразолосодержащих систем [1] и гетероциклических ансамблей с выраженным электролюминисцентным эффектом [2]. Однако описанные в литературе [3,4] методы синтеза 3,4-пиразолдикарбоновых кислот имеют ряд препаративных ограничений, среди которых особо следует отметить неселективность образования соответствующих эфиров.

Нами разработан новый одностадийный метод синтеза 1-арил-3,4-пиразолдикарбоновых кислот, состоящий в одновременном щелочном гидролизе и окислении легкодоступных [5] эфиров 1-арил-4-формилпиразол-3-карбоновых кислот пероксидом водорода в водной среде. Протекающая при 40°C реакция завершается за 1ч с практически количественными выходами.



R=Me, Et; Ar=C₆H₅, 4-MeC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-HO(O)CC₆H₄, 2-нафтил.

Предложенный подход является технологичным, экологически безопасным и экономически эффективным. Сущность таких преимуществ состоит в следующем: 1) двостадийный процесс гидролиза и последующего окисления исходных соединений осуществляется в одnoreакторном режиме; 2) используется экологически безопасный и дешевый пероксид водорода; 3) процесс проводят при умеренных температурах.

Подробное исследование данной реакции позволило установить, что на первой стадии процесса происходит превращение эфира в натриевую соль соответствующей 4-формилпиразол-3-карбоновой кислоты, альдегидная группа которой легко окисляется пероксидом водорода в карбоксильную.

Литература

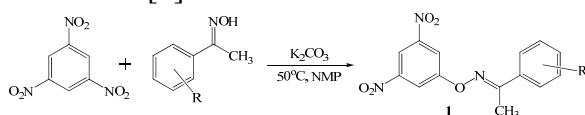
1. Sanyal R., Badami B.V., *J. Heterocycl. Chem.*, **46**(4), 827 (2006).
2. Chang E-M., Lin C-J., Wang F.F., Yeh M., *Heterocycles*, **68**(4), 733 (2006).
3. Ponti A., Molteni G., *J. Org. Chem.*, **66**(15), 5252 (2001).
4. Birkinshaw J.N., Oxford A.E., Raistick S., *Biochem. J.*, **30**(3), 394 (1936).
5. Братенко М.К., Барус М.М., Вовк М.В., *XTC.*, (в печати).

Новые мономеры дибензофуранового ряда на основе производных 2,4,6-тринитротолуола.

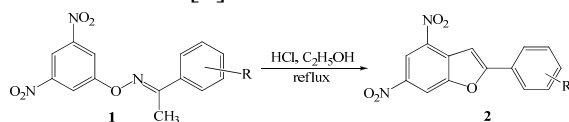
Бастраков М.А., Дутов М.Д., Кокуркина Г.В., Старосотников А.М., Шевелев С.А., Русанов А.Л., Abadie M.J.M.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Ленинский пр., д.47
Москва, 119991, Россия e-mail: shevelev@ioc.ac.ru

Недавно нами было показано, что кето- и альдоксими в присутствии основания, выступая в качестве О-нуклеофилов, замещают нитрогруппу в 1,3,5-тринитробензоле (ТНБ), тем самым был разработан препаративный способ получения ранее неизвестных О-(3,5-динитрофенил)-оксимов альдегидов и кетонов **1** [1].

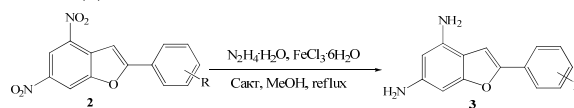


Обнаружено, что О-(3,5-динитрофенил)-кетоксими **1**, в мягких условиях гладко циклизуются, давая 4,6-динитробензо[*b*]фураны **2**, замещенные в положение 2 [1].



Известно, что бензо[*b*]фураны обладают широким спектром биологической активности, чем и обусловлен значительный интерес к химии данных соединений. Восстановление одной или

двух нитрогрупп в динитробензофуранах **2** позволило бы нам выявить новую область применения указанных веществ: синтез мономеров для создания конденсационных полимеров. Использование системы $N_2H_4 \cdot H_2O + FeCl_3 \cdot 6H_2O$ [2] приводит к восстановлению обеих нитрогрупп в соединении **2**, при этом образуются диамины **3**.



Таким образом, нами получены ранее неизвестные соединения ряда диаминобензо[*b*]фурана – потенциальные мономеры для синтеза конденсационных полимеров для протонпроводящих мембран.

Настоящая работа выполнена при поддержке NATO SfP, проект №981762.

Литература

1. M. D. Dutov, I. V. Vatsadze, S. S. Vorob'ev, S. A. Shevelev, *Mendeleev Commun.*, 202 (2005).
2. T. Hirashima, O. Manable, *Chem. Letters*, 259 (1975).

Новые гетероциклические производные фосфора –аммониевые соли октатиотетрафосфетана

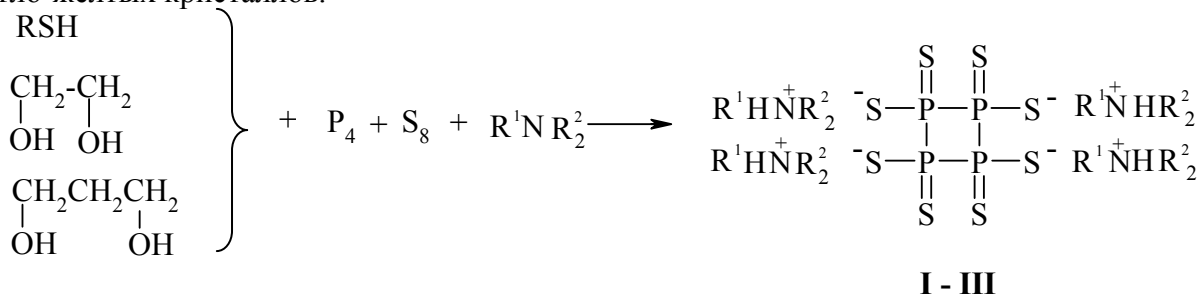
Батыева Э.С., Бадеева Е.К., Губайдуллин А.Т., Синяшин О.Г.

*Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Каз.НЦ РАН, Россия, 420088
г. Казань, ул.Арбузова, 8. E-mail: batyeva@iopc.knc.ru*

Известные методы получения четырехчленных гетероциклических производных фосфора тетрафосфетановых циклов основываются, как правило, на реакции дигалогенфосфинов с такими восстанавливающими реагентами как литий, натрий, гидриды металлов, реакции фенилфосфина с серой, а также взаимодействии элементарного фосфора с алкилбромидами и алкилмагнийбромидами [1, 2].

Нами предложен новый способ получения фосфорсераорганических соединений на основе реакций элементарного фосфора с серой в присутствии протонодонорных реагентов.

Так показано, что взаимодействие белого фосфора (P₄) и элементарной серы с алифатическими меркаптанами (3-метил-1-бутантиол и бутантиол или 1,2-этилен- и 1,3-пропиленгликолями) и аминами (диэтил-, триэтиламин, пиперидин) приводит к образованию аммониевых солей 1,2,3,4-тетрамеркапто-1,2,3,4-тетратиоксотетрафосфетанов в виде светло-желтых кристаллов.



I : R¹ = H, R² = Et

II : R¹ = R² = Et

III : R¹ = H, R² = -(CH₂)₅-

R = Bu ; i-Am

Кристаллические структуры аммониевых солей 1,2,3,4-тетрамеркапто-1,2,3,4-тетратиоксотетрафосфетана были установлены методом рентгеноструктурного анализа.

[1]. М. Baudler, К. Glinka, *Chem. Rev.*, 1993, 93, № 4. - Р. 1623

[2]. М. Г. Воронков, Н. С. Вязанкин, Э. Н. Дерягина и др. Реакции серы с органическими соединениями. Изд-во "Наука" 1979.

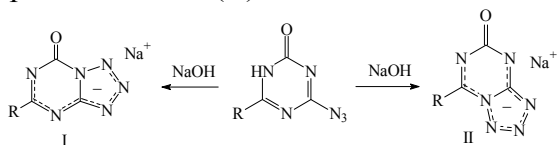
Авторы выражают благодарность Российскому Фонду Фундаментальных Исследований за финансовую поддержку (грант 08-03-12004-офи).

Синтез и структура 5-замещенных тетразоло[1,5-а]-1,3,5-триазин-7-онов

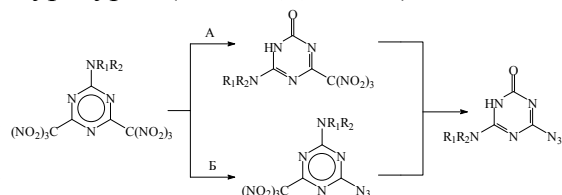
Бахарев В.В., Гидаспов А.А., Парфенов В.Е.

Самарский государственный технический университет,
ул. Молодогвардейская, 244, Самара, 443100, Россия e-mail: knil@sstu.smr.ru

Наличие в азидопроизводных 1,3,5-триазина азидаозометинового фрагмента предполагает, по аналогии с остальными азинами [1], возможность аннелирования цикла тетразола с образованием структуры тетразоло[1,5-а]-1,3,5-триазина. Нами разработан подход к формированию структуры 5-замещенных тетразоло[1,5-а]-1,3,5-триазинов, основанный на последовательном замещении тринитрометильных групп в 2-замещенных 4,6-бис(тринитрометил)-1,3,5-триазилах на гидроксигруппу с образованием структуры 6-замещенного 4-азидо-1Н-1,3,5-триазин-2-она. При депротонировании образующийся анион в результате азидо-тетразольной и лактим-лактаминной таутомерных превращений может давать соли 5-замещенных тетразоло[1,5-а]-1,3,5-триазин-7-онов (I) и 7-замещенных тетразоло[1,5-а]-1,3,5-триазин-5-онов (II).



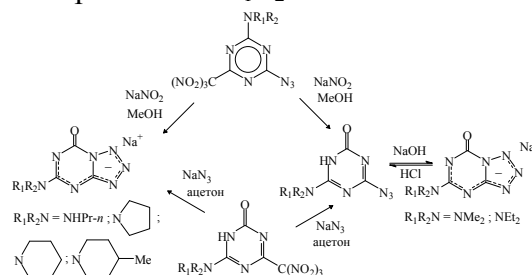
Расчет (для $R = NMe_2$) методом функционала плотности DFT в базисе V3LYP6-31G(d,p) показал, что образование тетразольного цикла с участием атома азота, соседнего с карбонильной группой, приводит к энергетически более выгодной структуре I (ΔE 50 кДж/моль).



Для синтеза 6-R-4-азидо-1Н-1,3,5-триазин-2-онов были предложены схемы, основанные на промежуточном получении 6-замещенных 4-тринитрометил-1Н-1,3,5-триазин-2-онов (путь А)

или 2-R-4-азидо-6-тринитрометил-1,3,5-триазинов (путь Б).

Строение продуктов реакции при осуществлении второй стадии определяется строением NR_1R_2 .



По нашему мнению, необходимым условием образования структуры тетразоло[1,5-а]-1,3,5-триазин-7-она является депротонирование 6-замещенных 4-азидо-1Н-1,3,5-триазин-2-онов. Азидо-тетразольное таутомерное превращение в случае тетразоло[1,5-а]-1,3,5-триазин-7-онов является обратимым. При действии кислоты на растворы натриевых солей 5-диметил(диэтил)аминотетразоло[1,5-а]-1,3,5-триазин-7-онов образуются 6-замещенные 4-азидо-1Н-1,3,5-триазин-2-оны. Структура натриевой соли 5-диметиламино-тетразоло[1,5-а]-1,3,5-триазин-7-она подтверждена методом РСА [2], причем наблюдается достаточно хорошее соответствие между расчетными и экспериментальными значениями длин связей и валентных углов.

Литература

1. Починок В.Я, Авраменко Л.Ф., Григоренко Т.Ф., Скопенко В.Н. *Успехи химии.*, 45 (2), 354 (1976).
2. Бахарев В.В., Гидаспов А.А., Литвинов И.А., Криволапов Д.Б., Миронова Е.В. *Химия гетероцикл. соединений.*, 1211 (2006).

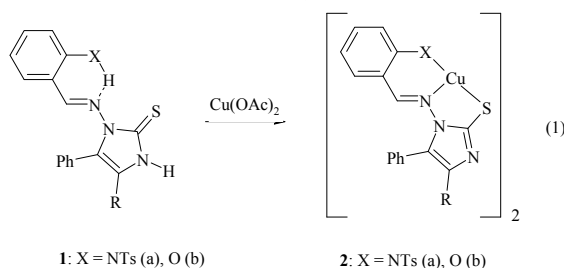
Строение и особенности взаимодействия с ацетатом двухвалентной меди иминов 1-амино(бенз)имидазолинтионов-2

Белецкий О.А., Кузьменко Т.А., Диваева Л.Н., Бурлов А.С.,
Васильченко И.С., Гарновский А.Д.

НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2, e-mail: garn@ipoc.rsu.ru

Основания Шиффа, полученные на основе о-тозиламино(гидрокси)бензальдегидов и 1-амино(бенз)имидазолинтионов-2 являются перспективными лигандными системами для получения биядерных металлокомплексов, обладающих практически полезными свойствами.

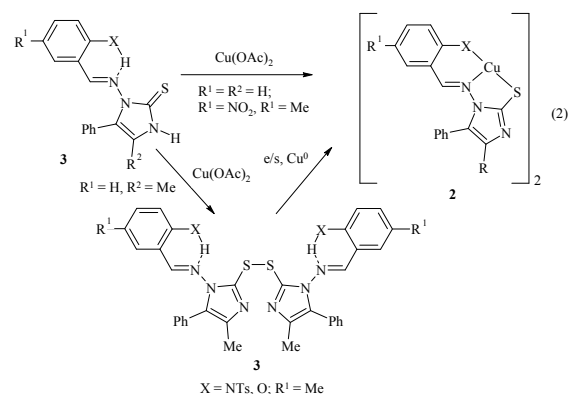
Нами получены альдимины 1-амино-5-фенилимидазолинтиона-2 (**1**), исследовано их строение в твердой фазе и растворе, а также изучено комплексообразование с ацетатом двухвалентной меди.



По данным ИК и ЯМР спектроскопии альдегидный фрагмент полученных иминов находится в иминоенольной таутомерной форме, а гетероциклическая составляющая – в имидазолинтионной – в твердой фазе и растворе.

Взаимодействие **1** (R = H) с двухвалентной медью протекает без окислительно-восстановительных процессов с образованием биядерных комплексов **2** (схема 1). С целью повышения растворимости комплексов нами были получены альдимины **1** (R = Me) и изучено их реагирование с ацетатом двухвалентной меди. Как показали результаты исследований, использование 4-метилпроизводных приводит к окислению

тиолатной группы с образованием дисульфидов **3** (схема 2). Мы предположили, что редокс взаимодействие облегчается донорным воздействием метильного заместителя. С целью проверки мы получили имин 4-метилпроизводного на основе 5-нитросалицилового альдегида и ввели его в реакцию с ацетатом меди. И действительно, данная реакция протекает без окислительных процессов с образованием биядерных комплексов двухвалентной меди.



Магнетохимические измерения показали, что соединение **2b** (R = H) проявляет ферромагнитный обмен до 30К, а при дальнейшем понижении температуры наблюдается фазовый переход второго рода, и проявляется антиферромагнитное взаимодействие.

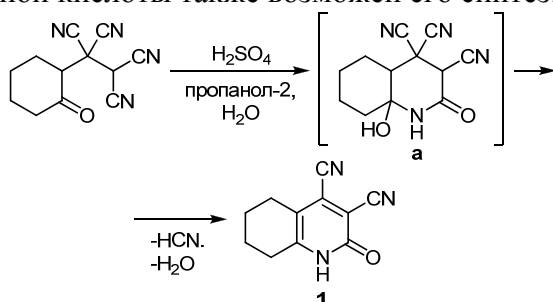
Работа выполнена при финансовой поддержке Президента РФ (грант НШ-363.2008.3), программы Президиума РАН «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов», программы Министерства образования и науки РФ (грант РНП.2.2.1.1/2348) и РФФИ (проект 08-03-00154).

Синтез 2-гидрокси-3,8,8-тринитро-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновой кислоты

Беликов М.Ю., Ершов О.В.

Чувашский государственный университет, Московский пр. 15,
Чебоксары, 428015, Россия e-mail: belikovmil@mail.ru

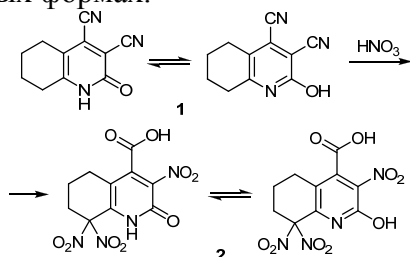
В данной работе описывается изучение отношения 2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,4-дикарбонитрила к азотной кислоте. Ранее данное соединение было получено исходя из 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила и пировиноградной кислоты [1]. Мы обнаружили, что при использовании концентрированной серной кислоты также возможен его синтез:



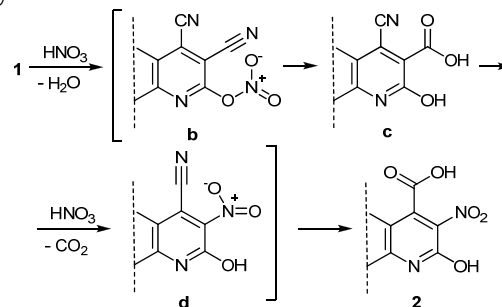
По нашему мнению на промежуточной стадии данного процесса происходит гетероциклизация с образованием интермедиата **a**, в котором осуществляется элиминирование молекул воды и циановодорода, что приводит к конечному пиридоу **1**.

Несмотря на то, что подобные соединения известны уже достаточно давно, сообщения об их химических свойствах в литературе единичны.

При изучении реакционной способности 3,4-дицианозамещенных пиридонов-2 мы обнаружили, что реакция соединения **1** с азотной кислотой неожиданно приводит к 2-гидрокси-3,8,8-тринитро-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновой кислоте **2**. Как соединение **1**, так и вещество **2** способны существовать в таутомерных формах.



Возможно, что гидролиз цианогруппы в 3 положении пиридона **1**, с образованием **c**, происходит после формирования О-нитропроизводного **b**. Далее реализуется замена COOH -группы на нитрогруппу, приводящая к производному **d**. Данный процесс может реализовываться либо как замещение карбоксильной группы на нитрогруппу, либо как последовательная реакция декарбоксилирования и замещение атома водорода в 3 положении на нитрогруппу. Завершается процесс гидролизом CN -группы в положении 4 с образованием конечного продукта **2**.



Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК, ЯМР ^1H и масс-спектроскопии.

Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования Чувашской республики в области нанотехнологий за исследование ИК- и масс-спектров.

Литература

1. Насакин О.Е., Николаев Е.Г., Терентьев П.Б., ХГС, 20 (9), 1225 (1985).

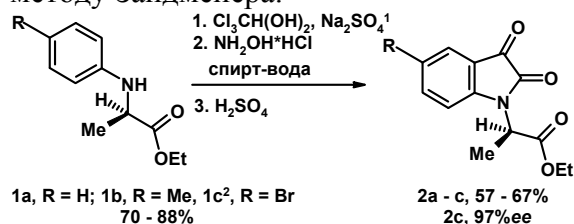
Синтез и исследование превращений изатинов с хиральным заместителем при атоме азота

Берновская А.А.

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет,
ул. Ленинские горы, д.1, Москва, 119992, Россия e-mail: bernovskaya@gmail.com

Изатины и его производные широко используются для синтеза самых разнообразных гетероциклических структур, а также являются исходным материалом для получения лекарственных средств. В последнее время существует тенденция использования в качестве лекарственных препаратов энантимерно чистых, а не рацемических соединений. В данной работе мы предложили метод синтеза изатинов с хиральным заместителем при атоме азота, получили ряд оптически активных производных изатинов, и разработали их дальнейшие модификации.

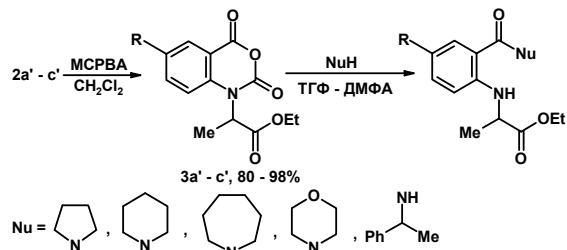
Для получения оптически активных изатинов первоначально мы синтезировали соответствующие анилины. При этом использовали частный случай реакции Мицунобу – алкилирование NH-кислотных соединений спиртами в присутствии окислительно-восстановительной системы трифенилфосфин – эфир азодикарбоновой кислоты. Полученные оптически активные и рацемические анилины были превращены в изатины по методу Зандмейера:



Из всех альтернативных методов получения изатинов только в этом случае не происходило рацемизации. Выход производных изатина составил 57-67%. Энантиомерная чистота соединения **2c**, определенная методом ВЭЖХ с применением хиральной неподвижной фазы, составила 97%. Для этого соединения методом РСА была определена его абсолютная конфигурация – *R*-**2c**³.

Для синтеза изатовых ангидридов мы использовали в качестве окислителя – *m*-хлорпербензойную кислоту в CH₂Cl₂ при

комнатной температуре. Из полученных изатовых ангидридов при обработке различными нуклеофилами были выделены неизвестные ранее производные антрапиловых кислот:



Полученные изатины с хиральным заместителем при атоме азота являются полифункциональными структурами. Их дальнейшее синтетическое использование можно осуществить за счет модификаций как по пятичленному (что продемонстрировано выше), так и по бензольному кольцу.

Мы подобрали условия реакции кросс-сочетания для *p*-Br и *p*-I-алкилизатинов. В случае *p*-I-производного, по сравнению с *p*-Br – аналогом, реакция протекает при комнатной температуре. Синтезированные биарильные производные перспективны для биологического скрининга.

Литература

1. V. Lisowski, M. Robba, S. Rault, *J. Org. Chem.*, 65, 4193 (2000).
2. Bin Liu, Shou-Fei Zhu, Wei Zhang, Chao Chen, Qi-Lin Zhou, *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 5834 (2007).
3. A.V.Kurkn, A.A.Bernovskaya, M.A.-Yurovskaya, V.B.Rybakov, *Acta Cryst.*, E64, 1448 (2008).

Синтез 1,2-дизамещенных имидазолинов, ацилированных α,α' -разветвленными кислотами

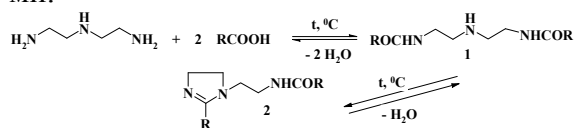
Бондарева С.О., Муринов Ю.И., Батталова Е.А., Мавродиева Л.Б.

Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
просп. Октября, 71, Уфа, 450054, Россия e-mail: irkonk@anrb.ru

1,2-дизамещенные имидазолины (ДИ) широко применяются в качестве ингибиторов коррозии в процессах добычи, транспорта и переработки нефти. Для всех ингибиторов имидазолинового класса характерно «старение», т.е. изменение характеристик ингибитора во времени вследствие гидролиза.

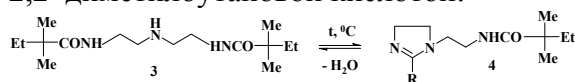
Общепринятая схема механизма гидролиза ДИ в водно-основных средах [1] позволяет предположить, что введение разветвленного заместителя во 2-ое положение имидазолинового кольца может затруднить присоединение гидроксид-иона.

В промышленности ДИ синтезируют термической конденсацией неразветвленных карбоновых кислот или их эфиров с аминоксодержащими компонентами:



При повышении температуры до $\sim 300^\circ\text{C}$ наряду с образованием ДИ идет их термическая деструкция, пониженное давление позволяет вести процесс при температуре 200–280 $^\circ\text{C}$. Для интенсификации процесса синтез проводят в растворителях (высшие спирты, ароматические углеводороды) с последующей азеотропной отгонкой воды. Данные по синтезу ДИ из α,α' -разветвленных карбоновых кислот практически отсутствуют.

Целью данной работы было разработать эффективную методику синтеза имидазолинов на примере циклизации диэтилентриамин, бис-ацилированного 2,2'-диметилбутановой кислотой:



Анализ продуктов в реакционной смеси осуществляли методами ГЖХ и

УФ, ИК спектроскопии.

За 4 часа при температуре $190 \pm 5^\circ\text{C}$ 1 ($\text{R}=\text{C}_5\text{H}_{11}$) циклизуется в 2 с выходом $\sim 85\%$. Как и ожидалось, для эффективной циклизации 3 в 4 требуется более высокая температура (табл.1). Однако при этой температуре уже наблюдается частичное осмоление продукта. Попытки осуществить синтез при более низкой температуре и пониженном давлении фактически не удалась. Наиболее эффективной оказалась циклизация 3 в присутствии октилового спирта (50–75 % октанола-1 от реакционной массы с его постепенной отгонкой).

Таблица 1. Циклизация бис-амида 3 в имидазолин 4, время синтеза – 4 часа

Т синтеза, $^\circ\text{C}$	Прочие условия	Выход 4, %
190 ± 5	-	3–10
270 ± 5	-	85–90
200–240	p = 2–5 мм рт.ст.	20–35
195–230–3 часа; 250–270–1 час	октанола-1	90
210–240–3 часа; 250–270–1 час	деканол-1	80–85

В результате выполнения этой работы предложена простая и эффективная методика синтеза замещенных имидазолинов, ацилированных α,α' -разветвленными кислотами.

Литература

1. Watts M.M. *JAOCs*, 67, 993 (1990).

Синтез дес-глауцина в субкритической воде

Борисенко С.Н.¹, Павлюк О.А.², Бичеров А.В.³, Руднев М.И.²,
Борисенко Н.И.¹, Минкин В.И.²

¹Эколого-аналитический центр ЮФУ (г. Ростов-на-Дону), boni@ipoc.rsu.ru

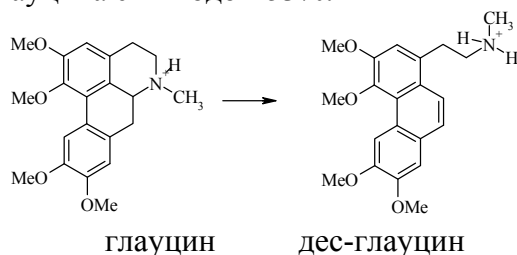
²Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета, 344090, Россия, Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/2

³Южный научный центр Российской академии наук, 344006, Ростов-на-Дону, ул. Чехова, 4

(+)-Глауцин ((S)-5,6,6a,7-тетрагидро-1,2,9,10-тетраметокси-6-метил-4H-дибензо [de,g]хинолин) – апорфиновый алкалоид, выделяемый из мачка желтого (*Glaucinum flavum*) является противокашлевым препаратом центрального действия. Входит в состав противокашлевых препаратов бронхолитин и брохитусен.

При расщеплении связи C-N глауцин превращается дес-глауцин, представляющий собой производное фенантрена. Последний, а также его N-метилпроизводное (N-метил-дес-глауцин) обладают еще более выраженным противокашлевым действием и в полтора раза менее токсичны. Распространение дес-глауцина в качестве лекарственного препарата, вероятно, ограничивается экономическими соображениями из-за отсутствия эффективных методов его получения из самого глауцина – методики сложны, выходы низкие, порядка 20% [1,2].

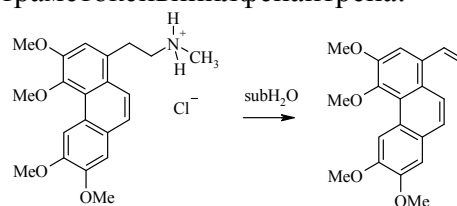
В субкритических условиях глауцин расщепляется с образованием дес-глауцина с выходом 53%:



Дес-глауцин выделяется в виде прекрасно сформировавшихся кристаллов, что не оставляет сомнений в том, что весь процесс протекает в гомогенных условиях, отвечающих одному из главных требований субкритической химии. Примечательно, что по данным спектроскопии ЯМР продукт реакции без дополнительной очистки из реакции выде-

ляется в более чистом виде, чем исходное вещество (зеленая химия).

Кроме того, масс-спектрометрически зарегистрировано образование продукта отщепления метиламина от дес-глауцина, приводящее к образованию тетраметоксивинилфенантрена:



Дес-глауцин обладает желтой люминесценцией. Возможность получения люминофоров, содержащих активные реакционные центры, из недорогого и доступного глауцина позволяет рассматривать его в качестве перспективного исходного вещества для получения материалов, которые могут найти применение в молекулярной электронике.

Работа выполнялась в Научно-образовательном эколого-аналитическом Центре Юга России при финансовой поддержке ЮФУ (грант №05/6-87), Фонда CRDF по Российско-американской программе «Фундаментальные исследования и высшее образование (гранты ВР3С04/REC-004 и Y3-C-04-02), Проекта Минобрнауки РНП.2.1.1.2371. и программы «Развитие научного потенциала высшей школы» Минобрнауки и науки РФ (проекты РНП.2.1.1.4939 и 2.2.2.3.5690).

Литература

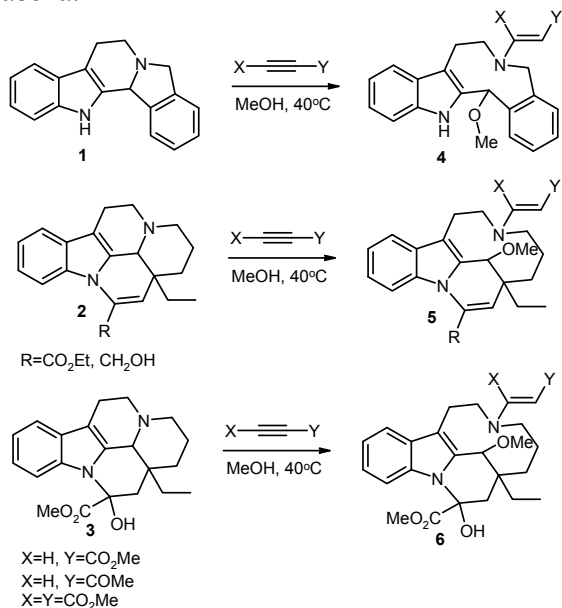
1. Быков В.А. Труды Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений Химия, технология, медицина
2. Ержанов К.Б., Патсаев А.К., Дауренбеков К.Н., Алиханова Х.Б., Калтаев А.Ж. // Наука и образование Южного Казахстана. Сер. "Хим., хим. технология. Процессы и аппараты". - 2003. - N 35. - С. 32-34.

Новый способ получения бензо[7,8]азонино[5,4-*b*]индолов и 7,8-этен(этан)азецино[5,4-*b*]индолов

Борисова Т.Н., Титов А.А., Джикия Р.Э., Воскресенский Л.Г.

Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, д. 6,
Москва, 117198, Россия, e-mail: tborisova@mail.ru

Ранее нами было показано, что пирролы и индолы, конденсированные с тетрагидропиридиновым кольцом, при действии алкинов, активированных электроноакцепторными заместителями, в результате расширения и расщепления тетрагидропиридинового фрагмента превращаются в азонины, конденсированные с пиррольным или индольным кольцами, либо в замещенные пирролы и индолы [1-3]. Для установления синтетических границ этой реакции нами изучено взаимодействие с активированными алкинами полициклических производных β -карболина **1-3** с узловым атомом азота.



Бензоиндолизиноиндол **1**, эбурнаменин **2**, гидрокси дигидроэбурнаменинкарбоксилат **3** при действии алкинов в метаноле в результате расщепления гидрированного азинового фрагмента превращаются в азонин **4** или азецины **5**, **6**, выход которых составил от 24 до 82%. Строение всех синтезированных соединений подтверждено ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопией, масс-спектрометрией и данными РСА. Соединения **4-6** интересны в качестве цитотоксических соединений.

Литература

1. Voskressensky L. G., Borisova T. N., Kostenev I. S., Kulikova L. N., Varlamov A. V., *Tetrahedron*, 999, 47 (2006).
2. Voskressensky L. G., Borisova T. N., Listratova A. V., Kulikova L. N., Titov A. T., Varlamov A. V., *Tetrahedron Lett.*, 4585, 47 (2006).
3. Voskressensky L. G., Kulikova L. N., Borisova T. N., Varlamov A. V., *Adv. Heterocycl. Chem.*, 81, 96 (2008).

Синтез фенацилфуранов путём радикального замещения сильвана

Босикова К.В.,^а Абаев В.Т.,^а Манитова К.Г.,^а Сотникова Ю.И.,^а Сердюк О.В.,^б
Бутин А.В.^в

^аСеверо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, ул. Ватутина, д. 46,
Владикавказ, 362025, Россия; e-mail: hampazero@mail.ru

^бЮжный федеральный университет, химический факультет, ул. Зорге, 7, Ростов-на-Дону, 344090, Россия

^вНИИ ХГС Кубанского государственного технологического университета, ул. Московская, д. 2,
Краснодар, 350072, Россия

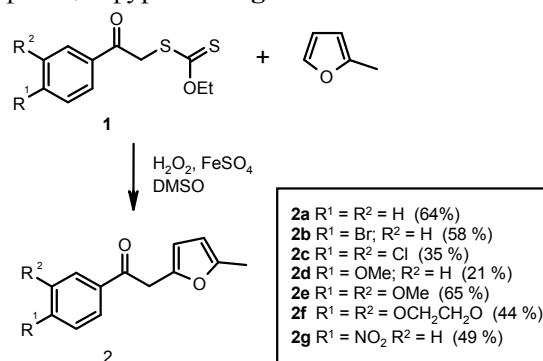
В рамках развития направления по синтезу бензаннылированных гетероциклов на основе производных фурана представляли интерес производные ряда 1-арил-2-(5-метилфур-2-ил)этанона (фенацилфурана). Известно несколько методов их синтеза [1-6]. Однако эти методы имеют свои ограничения. Как правило, реакция не является общей или требует редких исходных соединений.

Хотя традиционно для получения производных фурана применяются реакции электрофильного замещения, сфера применения таких реакций зачастую ограничена чувствительностью фурана и его производных к кислотам. С другой стороны радикальное замещение в ряду пятичленных гетероциклов известно давно, однако не нашло широкого применения. В последнее время наблюдается значительный прогресс в развитии реакций свободно-радикального замещения обусловленный, прежде всего, разработкой препаративных методов генерирования свободных радикалов.

В химии фурана этот подход весьма привлекателен, так как позволяет провести формально электрофильное замещение в нейтральных условиях. Кроме того, зачастую путём радикального замещения удаётся получать продукты труднодоступные другими методами.

Наиболее популярными источниками радикалов в реакциях радикального замещения являются иодиды и ксантогенаты. Принимая во внимание доступность фенацилксантогенатов, мы решили исследовать их реакционную способность по отношению к метилфурану. Стандартные условия для радикального алкилирования ксантогенатами заключаются в его кипячении в дихлорэтане в присутствии дилауроилпероксида [7]. Однако, ожидалось, что низкая температура кипения сильвана будет препятствовать разложению дилауроилпероксида и инициированию реакции. С другой стороны описано алкилирование этилиодацетатом фурана и сильвана в

присутствии реагента Фентона: перекиси водорода - сульфата железа в диметилсульфоксиде [8]. Мы применили эти условия для реакции фенацилксантогенатов **1** с сильваном. При этом с умеренными, но вполне приемлемыми для производных фурана выходами были выделены соответствующие фенацилфураны **2a-g**.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 07-03-00352).

Литература

1. K. Takeda, K. Torii, H. Oguro, *Tetrahedron Lett.*, 31, 265, (1990).
2. Я.Л. Гольдфарб, А.П. Якубов, Л.И. Бельский, *ХГС*, 849 (1971).
3. M. Aicart, L. Mavoungou-Gomes, *J. Heterocyclic Chem.*, 22, 921 (1985).
4. C. W. Ong, C-M Chen, *J. Org. Chem.*, 60, 3135 (1995).
5. M. Nandy, K. M. Sathe, A. Sarkar, *Chem. Comm.*, 793 (1992).
6. M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, F. Marini, *J. Org. Chem.*, 58, 1349 (1993).
7. S.Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 36, 672 (1997).
8. E. Baciocchi, E. Muraglia, G. Sleiter, *J. Org. Chem.*, 57, 6817 (1992).

Донорно-акцепторные циклопропаны в реакциях с диенами

Будынина Е.М., Иванова О.А., Трушков И.В.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, Ленинские горы 1-3, Москва, 119992, Россия e-mail ekatbud@org.chem.msu.ru

Благодаря уникальной и специфической реакционной способности циклопропанов интерес к ним как к перспективным предшественникам более сложных высокофункционализированных молекул, в том числе биологически активных природных и неприродных соединений, ежегодно растет. Например, высокая реакционная способность донорно-акцепторных циклопропанов (ДАЦ), у которых в вицинальных положениях находятся электронодонорный и электроноакцепторный заместители, в реакциях [3+2]- и [3+3]-циклоприсоединения в качестве диполей и диполярфилов, соответственно, позволила широко использовать эти соединения в синтезе пяти- и шестичленных карбо- и гетероциклических систем [1-2].

Мы впервые показали, что ДАЦ могут выступать в качестве диенофилов в реакциях с 1,3-диенами, что открывает новый путь к синтезу семичленных циклов [3,4]. Этот процесс, который можно рассматривать как [4+3]-циклоприсоединение, является аналогом классической реакции Дильса-Альдера.

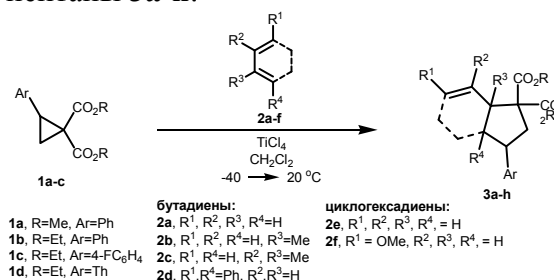


В этих исследованиях мы использовали 1,3-дифенилизобензофуран и антрацен в качестве диенов, которые в силу особенностей своего строения образуют продукты только сопряженного циклоприсоединения.

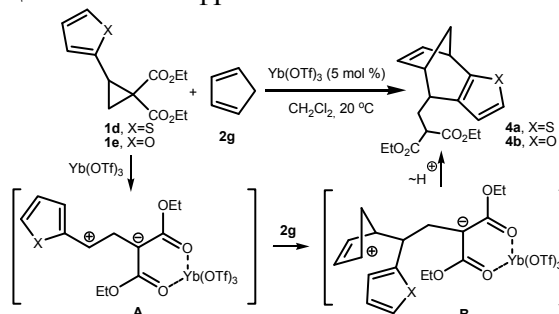
В настоящей работе мы изучили реакции ДАЦ **1a-f** с рядом активных и часто используемых в реакции Дильса-Альдера 1,3-диенов.

Бутадиены **2a-d** и циклогексадиены **2e,f** в реакциях с арилдикарбоалкоксиканциклопропанами **1a-e** дают исключительно продукты [3+2]-циклоприсоединения – винилзамещенные цикло-

пентаны **3a-h**:



Реакции цикlopentadiена **2g** с гетероарилзамещенными ДАЦ **1d,e** приводят к необычным полициклическим продуктам **4a,b**. Повидимому, реакции инициируются электрофильной атакой цвиттер-ионного интермедиата **A** по кратной связи цикlopentadiена с последующим электрофильным замещением в гетероциклическом фрагменте:



Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 09-03-00244-а).

Литература

1. H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.*, 103, 1151 (2003).
2. M. Yu, B.L. Pagenkopf, *Tetrahedron*, 61, 321, (2005).
3. O.A. Ivanova, E.M. Budynina, Yu.K. Grishin, I.V. Trushkov, P.V. Verteletskii, *Angew. Chem. Int. Ed.* 47, 1107 (2008).
4. O.A. Ivanova, E.M. Budynina, Yu.K. Grishin, I.V. Trushkov, P.V. Verteletskii *Eur. J. Org. Chem.*, 31, 5329 (2008).

О строении биядерного комплекса меди(II) с дигидробензоксазином в растворе

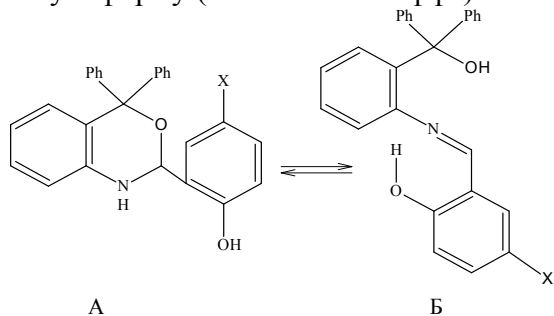
Буков Н.Н.¹, Панюшкин В.Т.¹, Пушкарева К.С.¹, Исаева Э.Л.², Шамсутдинова М.Х.²
Бородавко А.А.³, Громачевская Е.В.³

¹ - Кубанский государственный университет, Краснодар, e-mail bukov@chem.kubsu.ru

² - Чеченский государственный университет, г. Грозный

³ - Кубанский государственный технологический университет, Краснодар

1,2-Дигидро-4Н-3,1-бензоксазины, имея во втором положении в качестве заместителя гидроксифенильный радикал, являются потенциально тридентатными лигандами, способными при комплексообразовании с переходными металлами образовывать различные хелатные циклы. Одновременно, незамещенные в четвертом положении дигидробензоксазины способны к таутомерному превращению в линейную азометиновую форму (основания Шиффа):



Наиболее ярко эта тенденция выражена у соединений, где альтернативная непредельная структура стабилизирована внутримолекулярной водородной связью или донорно-акцепторной связью с переходными металлами. Учитывая явно выраженную биологическую активность бензоксазина исследование строения и свойств его комплексных соединений с «металлами жизни» является перспективной областью бионеорганической химии.

Нами было проведено сравнение строения координационного полиэдра комплекса ацетата меди(II) с 2-[2-гидроксифенил]-4,4-дифенил-1,2-дигидро-4Н-3,1-бензоксазином в твердом виде и в растворах этанола и хлороформа.

Синтез комплекса осуществляли по методике, описанной в работе³. Электронные спектры в области 25000-5600 см⁻¹ регистрировали на монохроматоре

МДР-23. Расчет d→d-переходов иона меди (II) по методу модели углового перекрытия (МУП)⁴ проводился с учетом геометрии твердого комплекса.

Анализ электронных спектров концентрационных серий растворов комплекса в хлороформе и этиловом спирте в области d-d-переходов иона меди(II) позволил выделить три полосы поглощения с параметрами (ν , см⁻¹ и (ϵ , дм³·моль⁻¹·см⁻¹)): 19230(12,7); 14493(202,8) и 8873(8,96). Использование геометрии координационного полиэдра, как искаженной тетрагональной пирамиды, позволяет отнести их к следующим d-d-переходам иона меди(II): $z^2 \rightarrow xy$, $x^2-y^2 \rightarrow xy$ и $(xz,yz) \rightarrow xy$. Соответствие данного отнесения экспериментальным значениям экстинкции позволяет считать, что биядерный комплекс формируется в растворе. При этом установлено, что при растворении комплекса в хлороформе не происходит разрушение его биядерной структуры при значительном разведении, а в спирте при низких концентрациях происходит распад биядерной структуры с образованием моноядерных комплексов и, в дальнейшем, алкоголятов меди.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 06-03-32881).

Литература

1. Е.В. Громачевская и др. *Химия гетероцикл. соед.*, 1985, №12, 1682.
2. Т.Е. Апенышева и др. *Координац. химия*, 2006, **32**, 350
3. В.Т. Панюшкин и др. *Координац. химия*, 2007, **33**, 686
4. K. Kurzak, I. Kuzniarska-Biernacka, *J. Sol. Chem.* 1998, **27**, 533.

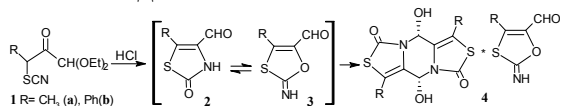
Ацетальсодержащие α -тиоцианатокарбонильные соединения в синтезе гетероциклических карбальдегидов и их производных.

Бурангулова Р.Н.^а, Асадов Х.А.^а, Гусейнова С.Н.^б, Валиуллина Р.Ж.^а,
Гусейнов Ф.И.^а, Магерамов А.М.^б

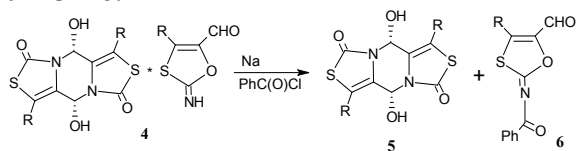
^аКазанский государственный технологический университет, ул. К.Маркса, д. 68,
Казань, 420015, Россия e-mail: rusha17@mail.ru

^бБакинский государственный университет, ул. З.Халилова, д. 23,
Баку, AZ-1148, Азербайджан

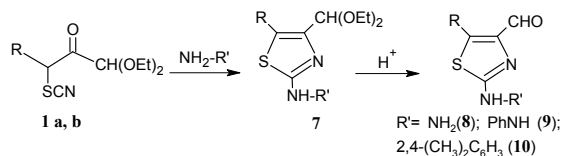
Установлено, что внутримолекулярная гетероциклизация ацетальсодержащих тиоцианатокарбонильных соединений **1** под действием HCl протекает по двум направлениям. Ранее нами показано [1], что α -тиоцианато-кетоны **1** в присутствии сухого HCl превращаются в гетероциклические системы **4**. В условиях реакции сначала образуются таутомерная смесь оксотиазолин- и иминооксатиолилсодержащих карбальдегидов **2** и **3**. Карбальдегид **2** при стоянии стереоселективно димеризуется и приводит к формированию нового цис-дигидрокси-пиперазинового цикла **5**. Следует отметить, что в этаноле с добавлением концентрированного HCl тиоцианатокетоны **1** превращаются в гетероциклы **2**, которые были выделены в индивидуальном виде.



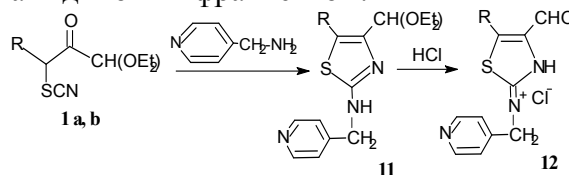
При нагревании гетероцикла **4** с металлическим натрием в абсолютном диоксане с дальнейшей обработкой реакционной смеси хлористым бензоилом удается выделить в индивидуальном виде гетероциклы **5** и **6**.



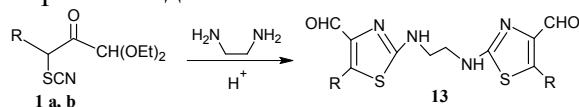
В реакциях тиоцианатокетонов **1** с ксилидином и гидразинами однозначно доказано, что гетероциклизация протекает по одному направлению с образованием тиазолсодержащих ацеталей **7**, которые в кислой среде приводят к тиазол-4-карбальдегидам **8-10**.



При использовании в этой реакции 4-аминометилпиридина нами получены бисгетероциклические карбальдегиды с амидиновым фрагментом.



В реакциях этилендиамина с тиоцианатокетонами **1** нам удалось синтезировать бисгетероциклические тиазол-4-карбальдегиды **13**, которые представляют интерес для получения макромолекулярных соединений и пигментов.



Структуры гетероциклов **2**, **4** и **10** доказаны методами ИК, ¹H, ¹³C ЯМР-спектроскопии и РСА.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 07-03-00316-а).

Литература

1. Бурангулова Р.Н., Асадов Х.А., Варламов О.П., Валиуллина Р.Ж., Гусейнов Ф.И., *Современные тенденции органической химии. Материалы молодежной конференции по органической химии. 15-17 июня, СПб, 61 (2004).*

Металлохелаты 2-(2-гидроксифенил- и 2-фениламинонафтил)азо-1-алкилбензимидазолов

Бурлов А.С.¹, Анцышкіна А.С.², Садиков Г.Г.², Диваева Л.Н.¹, Кошчиенко Ю.В.¹,
Машенко С.А.¹, Ураев А.И.¹, Гарновский Д.А.³, Бородкин Г.С.¹, Власенко В.Г.⁴,
Сергиенко В.С.², Гарновский А.Д.¹

¹Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону

²Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, г. Москва

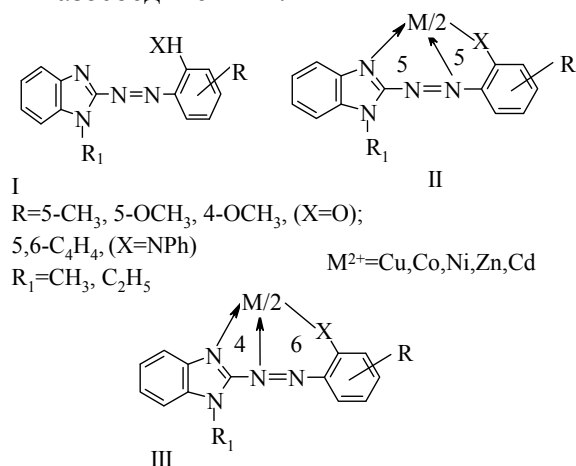
³Южный научный центр Российской Академии наук, г. Ростов-на-Дону

⁴Научно-исследовательский институт физики Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону

Россия, 344090, Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/2; e-mail: garn@ipoc.rsu.ru

В развитие исследований реакционной способности гетерилсодержащих соединений, нами изучено комплексообразование 2-гидроксифенил и 2-фениламинонафтилазобензимидазолов **I**.

Диазотированием 1-алкил-2-аминобензимидазолов и последующим сочетанием с замещенными фенолами или N-фенил-2-нафтиламином получены азосоединения **I**.



Амино (гидрокси) азобензимидазольная таутомерная форма **I** доказана методом ¹H ЯМР-спектроскопии.

Методами электрохимического (анодное растворение металла в степени окисления нуль) и химического (из ацетатов металлов) синтезов получены комплексы типа **II**.

На основе данных рентгеноструктурного анализа (РСА) рис.1, EXAFS – спектроскопии и магнетохимии установлено, что металлохелаты **II** имеют октаэдрическое строение с N₆ и N₄O₂ – лигандным окружением, сформированном при участии пиридинового атома азота

имидазольного фрагмента.

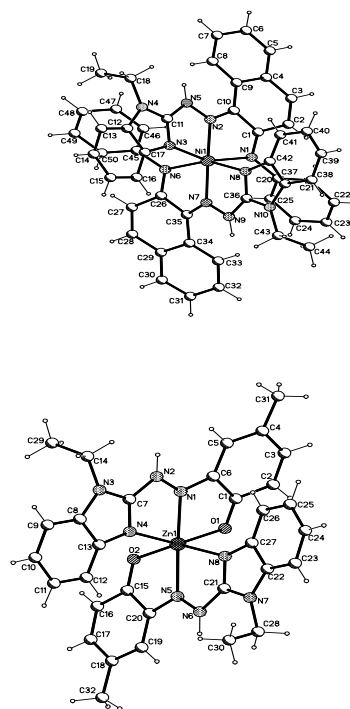


рис.1

В комплексах **II**, согласно РСА, реализуются структуры с четырьмя пятичленными металлоциклами более устойчивые, чем возможные структуры **III** с двумя четырех- и двумя шестичленными хелатными фрагментами (внутрихелатная изомерия).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 08-03-00154, 07-03-00256, 07-03-00710), гранта Минобрнауки РФ «Развитие научного потенциала» (РНП 2.2.1.1/2348), Президента РФ (грант НШ – 363.2008.3).

Азометиновые производные 1,2-бензотиазин-1,1-диоксида

**Бурлов А.С.¹, Коршунов О.Ю.¹, Сенникова Е.В.¹, Лысенко К.А.²,
Коробов М.С.¹, Гарновский А.Д.¹**

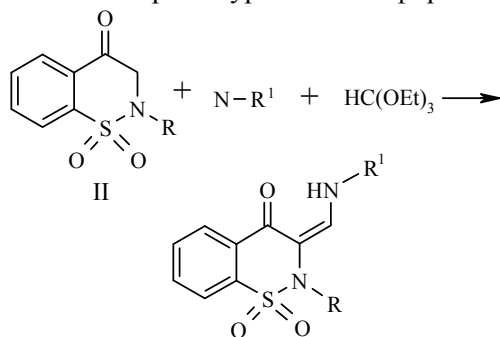
¹Научно-исследовательский институт физической и органической химии
Южного федерального университета

Россия, 344090, Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/2; e-mail: garn@ipoc.rsu.ru

²Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, г. Москва

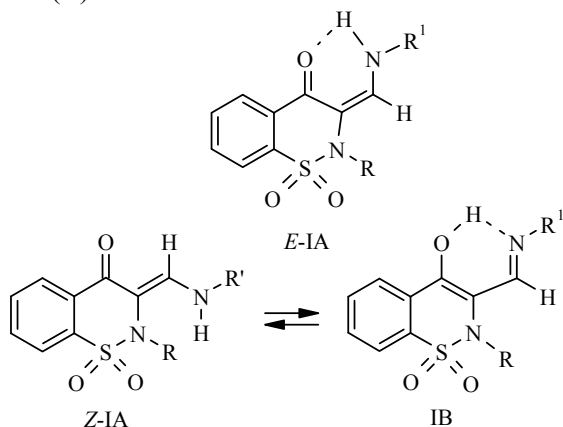
В продолжение синтеза, исследования строения и комплексообразующих свойств азометиновых производных 1,2-бензотиазин-1,1-диоксида, впервые получены и охарактеризованы основания Шиффа типа I.

Синтез I осуществлен по реакции конденсации из 2-алкил-4-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,2-бензотиазин-1,1-диоксидов II, первичных аминов и орто-муравьиного эфира.



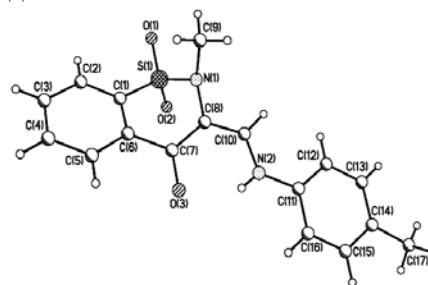
I a R = Me, R' = 4-MeC₆H₄; b R = Et, R' = 2-пиридил

Для данных соединений возможна реализация следующих таутомernih форм: кетоаминной с *E/Z*-изомерией (A) и енолиминной (B).



В растворе ДМСО эти азометины существуют в виде смеси *E/Z*-изомеров аминокетонного таутомера 2А. В спектре ЯМР ¹Н сигнал протона группы СН регистрируется в виде двух дублетов в области 8.11–8.32 м. д., а сигнал протона NH – два дублета при 10.15 (*Z*-изомер) и 12.04 м. д. (*E*-изомер). Введение пиридинового заместителя в молекулу (R = Et, R' = 2-пиридил) приводит к почти полному подавлению *E*-изомера в растворе ДМСО.

С целью установления строения молекулы в кристаллическом состоянии было проведено рентгеноструктурное исследование 2-метил-4-оксо-3-(4-толил)аминометилиден-3,4-дигидро-2Н-1,2-бензотиазин-1,1-диоксида Ia.



Методами электрохимического (анодное растворение металла в степени окисления нуль) и химического (из ацетатов металлов) синтезов получены комплексы 3d-металлами.

Строение комплексов обсуждено на основании данных ИК- и ¹Н ЯМР-спектроскопии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 08-03-00154, 07-03-00256, 07-03-00710), гранта Минобрнауки РФ «Развитие научного потенциала» (РНП 2.2.1.1/2348), Президента РФ (грант НШ – 363.2008.3).

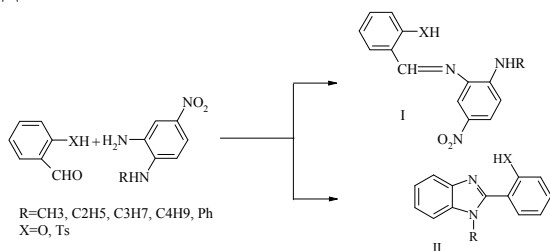
Образование бензимидазольных структур при синтезе тридентатных азометиновых лигандов и их металлокомплексов

Бурлов А.С.¹, Кошкин Ю.В.¹, Лысенко К.А.², Коробов М.С.¹, Лифинцева Т.В.³
Гарновский А.Д.¹

¹Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону

²Институт элементарной органической химии им. А.Н. Несмеянова РАН, г. Москва
Педагогический институт Южного Федерального Университета, г. Ростов-на-Дону
Россия, 344090, Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/2; e-mail: garn@ipoc.rsu.ru

Тридентатные азометины являются широко используемыми органическими лигандами в координационной химии при получении би- и полиядерных комплексов с металлами. Взаимодействием замещенных салициловых альдегидов, 2-(N-тозиламино)бензальдегида с различными 2-алкиламино-5-нитроанилинами наряду с азометинами **I** в ряде случаев были получены бензимидазолы **II**



Строение азометинов **I** и бензимидазолов **II** установлено методами ¹H ЯМР- и ИК-спектроскопии. В ¹H ЯМР спектре **I** (R=C₄H₉, X=Ts) наблюдаются сигналы протонов NH в области 12.42 м.д. и 5.43 м.д., CH=N в области 8.68 м.д. В спектре **II** проявляется сигнал протонов одной NH группы тозиламинного фрагмента в области 10.46 м.д..

Окончательный вывод о строении **I** (R=C₄H₉, X=Ts; R=Ph, X=Ts; R=C₂H₅, X=O; R=Ph, X=O) сделан на основании данных РСА.

Весьма неожиданной оказалась структура палладиевого комплекса, полученного на основе **I** (R=C₄H₉, X=Ts) (рис.1). Согласно данным РСА, в отличие

от ожидаемой димерной структуры, характерной для таких комплексов азометинов, палладиевый комплекс имеет мономерное строение с разнолигандным окружением.

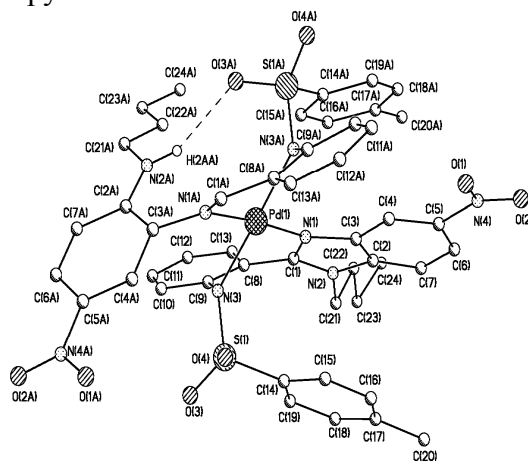


рис.1

Координация палладия осуществляется по атомам азометинового и тозиламинного азотов (первый лигандный фрагмент) и тозиламинного и пиридинового атомов азота бензимидазольного циклов (второй лигандный фрагмент). При этом алкиламиногруппа азометинового фрагмента не участвует в координации с палладием.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 08-03-00154), Президента РФ (грант НШ – 363. 2008.3), гранта Минобрнауки РФ «Развитие научного потенциала» (РНП 2.2.1.1/2348).

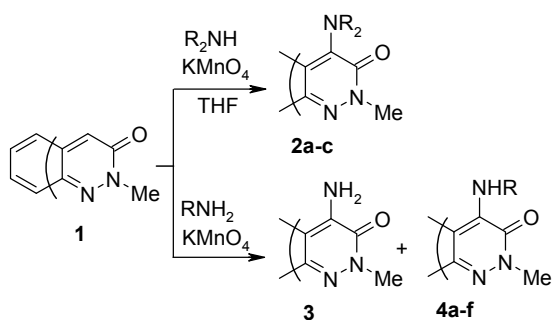
Окислительное алкиламинирование 2-метилциннолин-3(2H)-она: неожиданное дезалкилирование продуктов алкиламинирования

Буров О.Н., Гулевская А.В., Пожарский А.Ф.

Южный федеральный университет, химический факультет,
пр. Зорге, д. 7, Ростов-на-Дону, 344090, Россия e-mail: agulevskaya@rsu.ru

Впервые осуществлено окислительное алкиламинирование 2-метилциннолин-3(2H)-она первичными и вторичными алкиламинами в присутствии KMnO_4 , приводящее к образованию 4-алкиламино-2-метилциннолин-3(2H)-онов (схема 1). Показано, что взаимодействие 2-метилциннолин-3(2H)-она с первичными алкиламинами в зависимости от температуры сопровождается частичным или полным N-дезалкилированием продуктов алкиламинирования.

Схема 1



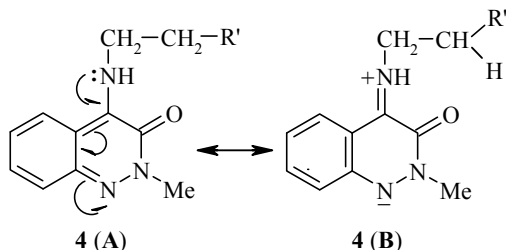
2 a $\text{NR}_2 = \text{N}$ (cyclopropyl), b $\text{NR}_2 = \text{N}$ (cyclobutyl), c $\text{NR}_2 = \text{N}$ (cyclopentyl)

4 a R = Et, b R = n-Pr, c = i-Pr, d R = n-Bu,

e R = cyclo-C₆H₁₁, f R = PhCH₂

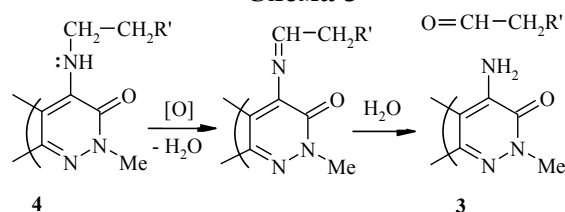
Нестабильность 4-алкиламиноциннолонов 4 может быть следствием сильного резонанса 4(A) \leftrightarrow 4(B) (схема 2).

Схема 2



Предположительный механизм дезалкилирования включает окисление соединений 4 до соответствующих азометинов и последующий гидролиз или переаминирование (схема 3). Действительно, добавление окислителя в раствор 4-этиламино-2-метилциннолин-3(2H)-она 4a в пропилаmine ведет к полному дезалкилированию и образованию 4-амино-2-метилциннолин-3(2H)-она 3. Обычно окисление аминов начинается с образования катион-радикала, который затем теряет протон [1,2]. Диспропорционирование или дальнейшее окисление образующегося при этом радикала дает азометин. Однако в случае соединений 4 следствием резонанса 4 (A) \leftrightarrow 4 (B) может быть существенное увеличение NH-кислотности, благодаря чему окислению подвергается не сама молекула 4, а соответствующий анион. Это и объясняет необычную легкость наблюдаемого процесса дезалкилирования.

Схема 3



Литература

1. White E. H., Woodcock D. J., in *The Chemistry of the Amino Group*, S. Patai (Ed.), Wiley @ Sons, London, 1968, p. 429-430.

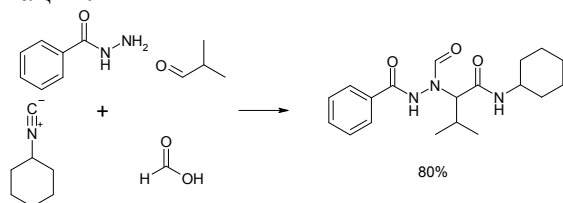
2. Грагеров И. П., Скрунц Л. К., Геллер Б. А., *Успехи химии*, **51**, 119 (1982).

Продукты реакции Уги с участием ацилгидразидов, альдегидов, изоцианидов и трифторуксусной кислоты: «азапептоидные» темплейты для дальнейшей модификации

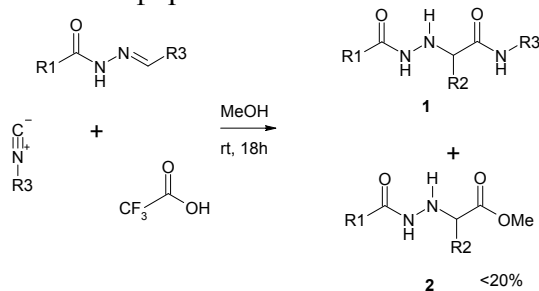
Бушкова Е.Е., Парчинский В.З., Красавин М.Ю.

Исследовательский институт химического разнообразия,
Химки, 141400, Россия e-mail: myk@chemdiv.com

Четырехкомпонентная реакция ацилгидразидов, альдегидов, изоцианидов и карбоновых кислот была открыта Уги (Ivar Ugi) в 1963 г. [1]. К сожалению, продукты этой реакции, представляющие N,N'-бис-ацилированный гидразин, малоприспособлены для дальнейшей модификации:

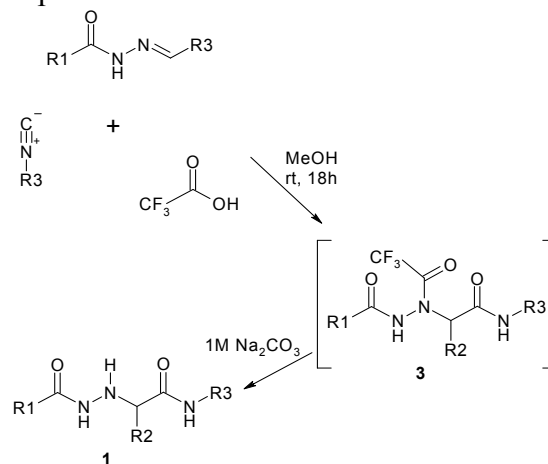


В настоящее время в наших лабораториях ведутся работы по исследованию биологической активности подобных азапептидных структур, и возникает необходимость в синтетических методах, позволяющих вводить в структуру исследуемых молекул заместители различной природы, а не только допустимые данной реакцией два ацильных и один алкильный остатки. Мы исследовали приведенную выше реакцию и обнаружили, что если реакцию проводить в метаноле с использованием 1-3 экв. трифторуксусной кислоты, то преимущественно (после слабощелочной обработки реакции) образуются моноацилированные гидразины **1**, с примесью метиловых эфиров **2**:

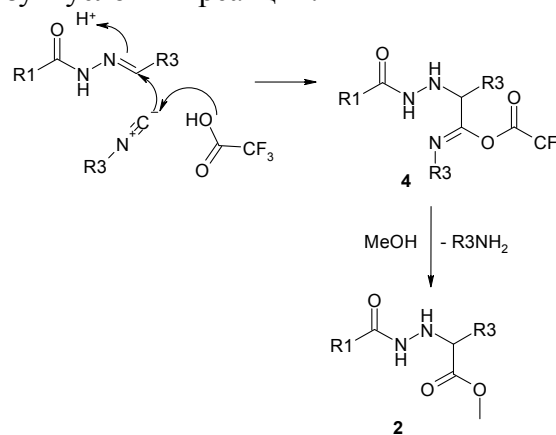


Мы предполагаем, что в реакции первоначально действительно образуются N-ацил-N'-трифторацетилгидразины **3**, однако CF₃CO группа крайне лабильна

гидролитически и удаляется при водной обработке:



Происхождение метиловых эфиров можно объяснить нестабильностью первоначальных аддуктов **4** [2] к метанолизу в условиях реакции:



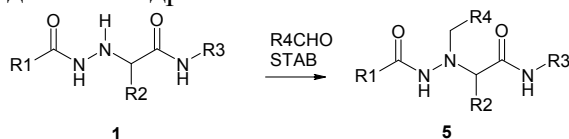
Нами были синтезированы 7 азапептоидных соединений **1** с хорошими выходами (таблица 1).

Таблица 1. Синтез «азапептоидов» **1**.

№ продукта 1	R1	R2	R3	Выход, %
1	4-пиридил	циклогексил	бензил	75
2	4-пиридил	циклогексил	2-метоксиэтил	62
3	4-пиридил	н-пропил	бензил	84
4	4-пиридил	н-пропил	2-метоксиэтил	44
5	2-пиразинил	циклогексил	2-метоксиэтил	56
6	2-пиразинил	циклогексил	бензил	91
7	2-пиразинил	н-пропил	2-метоксиэтил	38

Все соединения охарактеризованы методами ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, а также методом LCMS.

«Азапептоидные» соединения **1** содержат в своей структуре нуклеофильный атом азота и могут служить темплейтами для дальнейших модификаций. В данной работе нами продемонстрировано, что **1** вступают в реакцию восстановительного алкилирования с алифатическими альдегидами при использовании в качестве восстановителя триацетоксиборгидрида натрия (STAB). Продуктами данной реакции являются N-ацил-N'N'-диалкилгидразины **5**:



Все продукты восстановительного алкилирования **5** получены с хорошими выходами и методами ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, а также методом LCMS (таблица 2).

Разработанный нами метод получения нового типа реакционноспособных «азапептоидных» темплейтов **1** и их дальнейшей модификации по реакции восстановительного алкилирования позволяет получать тризамещенные гидразины

5 в две стадии, с полным контролем разнообразия групп R1-R4. В настоящее время изучается биологическая активность полученных структур, и разработанный метод будет использован в программе их медицинско-химической оптимизации.

Таблица 2. Продукты восстановительного алкилирования **5**.

№	R1	R2	R3	R4	Выход, %
1	4-пиридил	циклогексил	бензил	изопентил	56
2	4-пиридил	циклогексил	бензил	н-бутил	77
3	4-пиридил	циклогексил	2-метоксиэтил	изопентил	65
4	4-пиридил	циклогексил	2-метоксиэтил	н-бутил	39
5	4-пиридил	н-пропил	бензил	изопентил	44
6	4-пиридил	н-пропил	бензил	н-бутил	45
7	4-пиридил	н-пропил	2-метоксиэтил	изопентил	78
8	4-пиридил	н-пропил	2-метоксиэтил	н-бутил	81
9	2-пиразинил	циклогексил	бензил	изопентил	68
10	2-пиразинил	циклогексил	бензил	н-бутил	66
11	2-пиразинил	циклогексил	2-метоксиэтил	н-бутил	66
12	2-пиразинил	н-пропил	2-метоксиэтил	изопентил	57
13	2-пиразинил	н-пропил	2-метоксиэтил	н-бутил	75

Литература

1. Ugi I., Bodesheim, F., *Liebigs Ann. Chem.*, 666, 61 (1963).
2. Dömling A., Ugi I., *Angew. Chem., Int. Ed.*, 39, 3168 (2000).

Синтез новых производных 3,4-этилендиокситиофена и их использование для создания электропроводящих олигомеров и полимеров

Бушueva А.Ю.,^{a,b} Шкляева Е.В.,^b Абашев Г.Г.^{a,b}

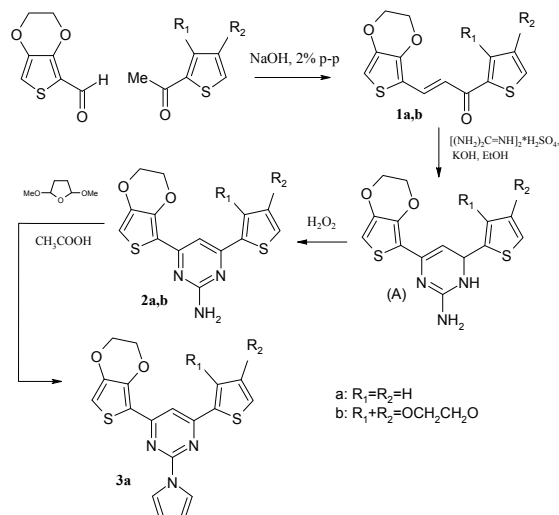
^a Институт технической химии УрО РАН, ул. Академика Королёва, д.3, Пермь, 614013, Россия
e-mail: cheminst@mpm.ru, ^b

Естественнонаучный институт ПГУ, ул. Генкеля, д.4, Пермь, 614990, Россия e-mail: gabashev@psu.ru

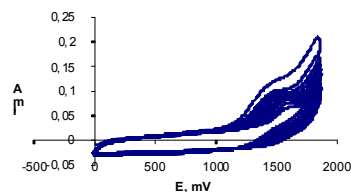
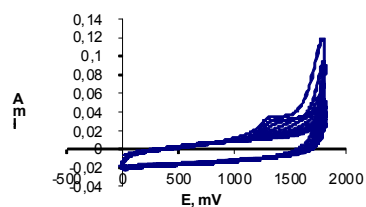
Проводящие органические полимеры и олигомеры в настоящее время являются основой новой отрасли промышленности - молекулярной электроники. На их базе созданы органические светодиоды, органические полевые транзисторы, устройства памяти, солнечные батареи полимерные конденсаторы, материалы с нелинейными оптическими свойствами. Важной задачей в этой связи является синтез новых соединений, включающих в сопряжённую полимерную цепочку одновременно фрагменты, обладающие как донорными, так и акцепторными свойствами.

В настоящее время практически не исследованы сопряжённые полимеры, содержащие в своём составе электронодефицитные пиримидиновые и одновременно электрононасыщенные тиофеновые фрагменты, в особенности легко полимеризующиеся 3,4-этилендиокситиофеновые фрагменты (EDOT).

Конденсацией соответствующего кетона и альдегида в щелочной среде нами были получены халконы **1a,b**, ранее не описанные в литературе. Далее взаимодействием с сернокислым гуанидином в водно-щелочной (KOH) среде и последующим окислением промежуточного гетероцикла **A** перекисью водорода получены 4,6-дизамещённые-2-аминопиримидины **2a,b**. Соединение **2a** в свою очередь реакцией с 2,5-диметокситетрагидрофураном было переведено в соответствующий 2-(пиррол-1-ил)пиримидин **3a**.



Полученные мономеры исследованы методом циклической вольтамперометрии на стеклоуглеродном, платиновом электродах, а также на электроде из индийлово оксида (ITO). Показано, что полученные соединения легко полимеризуются в этих условиях с образованием соответствующих полимерных плёнок на поверхности рабочего электрода.



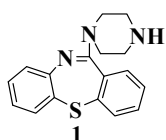
Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства Образования и гранта РФФИ № 07-03-96023-урал.

Синтез 2-сульфонилморфолид-11-метиламин-дibenzo[*b,f*][1,4]тиазепина

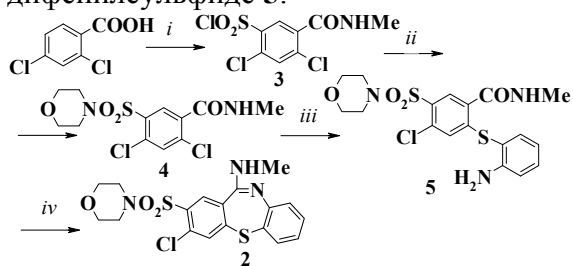
Быченков А.С., Тарасов А.В., Писарев П.К., Москвичев Ю.А.

Ярославский государственный технический университет, Московский пр-т., д.88,
Ярославль, 150023, Россия e-mail: bychenkovas@ystu.ru

Вещества, содержащие гетероциклический фрагмент, численно занимают первое место в общем арсенале лекарственных препаратов (более 60 %), а из 25 ведущих по сумме продаж лекарственных веществ в 1990 г. они составили 70 %. Например, авторы патента [1] предлагают фармакологическую композицию на основе дибензотиазепина **1**.



В продолжение исследований [2] по синтезу соединений, сочетающих в одной молекуле две фармакофорные группы - дибензконденсированный семичленный гетероциклический фрагмент и остаток сульфогруппы в виде сульфонамида, наше внимание привлекла возможность получения дибензотиазепина **2** на основе одnoreакторного синтеза ароматического хлорсульфонилкарбамида **3** [3], модификации сульфонилхлоридной группы в сульфонилморфолидную, арилировании полученным продуктом **4** тиогруппы *o*-аминотиола и внутримолекулярной реакции amino- и карбамидной групп в дифенилсульфиде **5**:



i = 1) HClSO_3 , 140 °C, 2 ч; 2) 110 °C, MeHNSO_3H , 20 мин; *ii* = MeCN , морфолин, 40 °C, 30 мин; *iii* = ДМФА, 80 °C, 2- NH_2PhSH , 60 мин; *iv* = POCl_3 , толуол, кипение, 2 ч.

Необходимо отметить, что прямым сульфохлорированием соответствующего производного бензойной кислоты получить сульфонилхлорид **3** не представляется возможным.

2-(2-аминосульфид)-4-хлор-5-сульфонилморфолид-N-метилбензамид

5. Выход 76 %; т.пл. 238...41 °C [перекристаллизация из смеси: 1,4-диоксан: изопропиловый спирт (1 : 3)], ^1H ЯМР-спектр (DMSO-d_6), δ , м.д.: 2.81 д (3H Me), 3.12 т, 3.59 т ($8\text{H}_{\text{морфолин}}$); 5.51 с (2H NH_2); 6.5 т (2H); 7.25-7.33 м (2H); 7.95 с (1H); 8.65 с (1H).

2-сульфонилморфолид-11-метиламин-дibenzo[*b,f*][1,4]тиазепин **2**

Выход 95 %; т.пл. 217...20 °C, ^1H ЯМР-спектр (DMSO-d_6), δ , м.д.: 2.95 д (3H Me), 3.20 м, 3.59 т ($8\text{H}_{\text{морфолин}}$); 6.91 т (1H); 7.03 д (1H); 7.21 м (1H); 7.38 д (1H); 7.55 с (1H); 7.88 с (1H); 7.95 (1H).

Литература

1. Пат. WO2006/073360A1 международный, кл. А 61 К 31/554; А 61 Р 25/00; А 61 Р 25/20; А 61 Р 25/26; А 61 Р 25/30; А 61 Р 25/30; А 61 Р 25/32, А 61 Р 25/36. New use of 11-piperazin-1-yl-dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepine or its pharmaceutically acceptable salt and to oral pharmaceutical compositions // Davis, Patricia, C. et al. – заявл. 04.01.06; опублик. 13.07.06.

2. Быченков А.С., Тарасов А.В., Писарев П.К., Спиридонова В.Н., Москвичев Ю.А. Метод получения сульфамидных производных дибензо[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-она на основе дихлорангидрида 3-сульфо-5-хлорбензойной кислоты // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2008. - Т. 51. - Вып. 4. - С. 5-6.

3. Заявка 2007108959/04 Российская Федерация МПК C07C 303/02. Способ получения 3-хлорсульфонилбензамидов из бензойных кислот // А.В. Тарасов, П.К. Писарев, Ю.А. Москвичев, А.А. Никифорова, А.С. Быченков. - заявл. 12.03.2007 г. - опублик. 20.09.2008, Бюл. № 26.

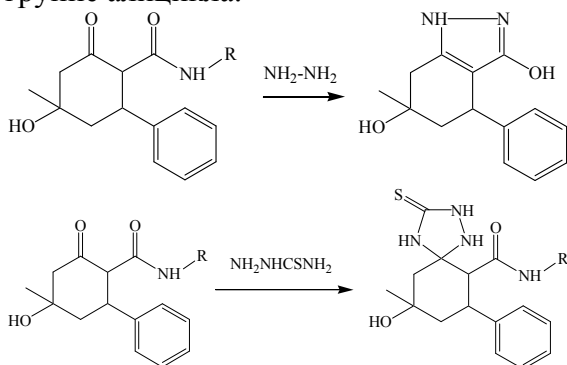
Синтез гетероциклических систем на основе N-арил 4-гидрокси-4-метил-2-оксо-6-фенилциклогексан-1- карбоксамидов

Вагапов А.В., Гейн В.Л., Вахрин М.И.

Пермская государственная фармацевтическая Академия, ул. Ленина, д.48,
Пермь, 614990, Россия e-mail aleksejvagapov@yandex.ru

Известно, что производные циклокетолов обладают широким спектром биологической активности [1-3]. Этот факт наряду с высокой реакционной способностью этих соединений послужил одним из основных критериев для выбора их в качестве реагентов для синтеза гетероциклических соединений.

В частности нами было изучено взаимодействие полученных ранее N-арил 4-гидрокси-4-метил-2-оксо-6-фенилциклогексан-1-карбоксамидов с гидразингидратом и тиосемикарбазидом. В результате было установлено, что кипячение реагентов в этаноле в отсутствие катализатора в первом случае приводит к образованию тетрагидроиндазолов, а во втором – к спироциклизации по карбонильной группе алицикла.



R = C₆H₅, 2-CH₃C₆H₄, 4-ClC₆H₄

Все соединения были получены с хорошими выходами и представляют собой бесцветные или слабоокрашенные кристаллические вещества нерастворимые в воде. Их строение подтверждено ЯМР ¹H-, ИК- и масс- спектрами.

В настоящее время ведется изучение их биологической активности.

Литература

1. Сорокин В.В., Гейн В.Л., Григорьев А.В., Кривенько А.П. (ред.), *Химия для медицины и ветеринарии*, Саратов, 1998. С. 180.
2. Гейн В.Л., Гейн Н.В., Воронина Э.В., Кривенько А.П., *Хим.-фарм. журн.*, 36(3), 23 (2002).
3. В.Л. Гейн, А.А. Зорина, Н.В. Гейн, Э.В. Воронина, *Хим.-фарм. журн.*, 39(4), 21 (2005).

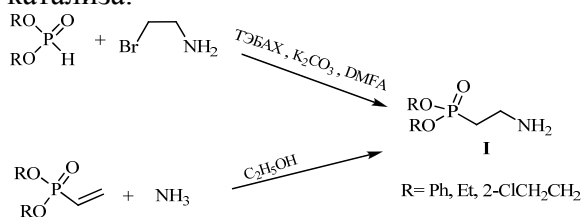
Диалкил 2-аминоэтилфосфонаты в синтезе цианосодержащих фосфорилированных пирролов

Васильев А.Н., Лыщиков А.Н., Насакин О.Е., Груданов И.С.

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Московский пр. 15,
Чебоксары, 428015, Россия e-mail: polycyan@mail.ru

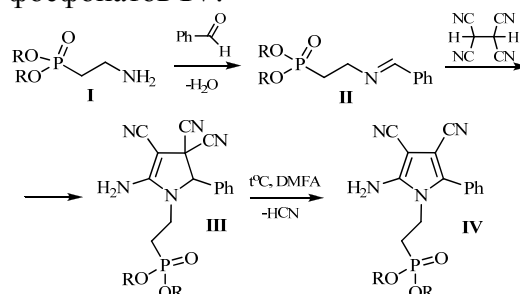
Производные пиррола находят широкое применение в качестве лекарственных препаратов, химических средств защиты растений, синтонов тонкого органического синтеза. Многие из них являются биологически активными веществами, что определяет их изучение и синтез новых соединений указанного ряда. Особый интерес представляют полифункциональные ценные пирролы, содержащие в своем окружении фосфорильный и орто-енаминонитрильный фрагменты, открывающие пути синтеза других малодоступных соединений.

Известно, что 2-амино-3,4-дициано пирролы можно получить взаимодействием азометинов с тетрацианэтаном. Для синтеза азометинов **II** нами были использованы доступные диалкил β-аминофосфонаты **I**. Синтез β-аминофосфонатов **I** возможен либо присоединением аммиака к диалкил винилфосфонатам, либо по реакции Михаэлиса Беккера диалкилфосфитов с 2-бромэтиламином в условиях межфазного катализа.



Азометины **II** в реакции с тетрацианэтаном приводят к образованию осадка, структуру которого предложили соотносить с полученными спектральными данными со значениями фосфорнезамещенных пирролов. Синтезированные диалкил 2-(5-амино-3,3,4-трициано-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-ил)этилфосфонаты **III** являются устойчивыми соединениями при комнатной температуре, однако малоустойчивы в

условиях термического воздействия в ДМФА, сопровождающаяся сильным выделением легколетучих веществ. Соотнесение спектров с ранее известными соединениями показало, что направление реакции элиминирования протекает в аналогичном направлении первоначального выделения синильной кислоты с образованием диалкил 2-(2-амино-3,4-дициано-5-фенил-1H-пиррол-1-ил)этилфосфонатов **IV**.



Синтезированные пирролы **III**, **IV** в своей структуре содержат фрагменты соединений с ранее выявленной фунгицидной активностью. В то же время введенный фосфорильный заместитель должен увеличить как биодоступность указанных соединений, так и биоактивность. Наличие в структуре орто-енаминонитрильного фрагмента, цианогрупп дает возможность модифицирования с целью синтеза новых гетероциклов с биологически активной составляющей.

Литература

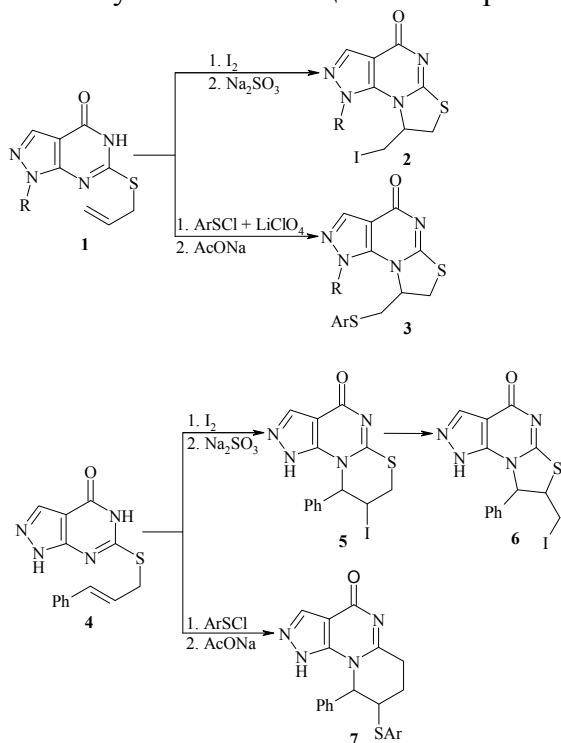
- Насакин О.Е., Алексеев В.В., Прамоленков В.К., Белов Ю.П., Булай А.Х. *ХГС*, 2, 402 (1981).
- Пудовик А.Н., Денисов Г.М., *ЖОХ*, 23(2), 263 (1953).

Синтез конденсированных производных пиразолопиримидинов

Васькевич Р.И., Бентя А.В., Васькевич А.И., Станинец В.И.

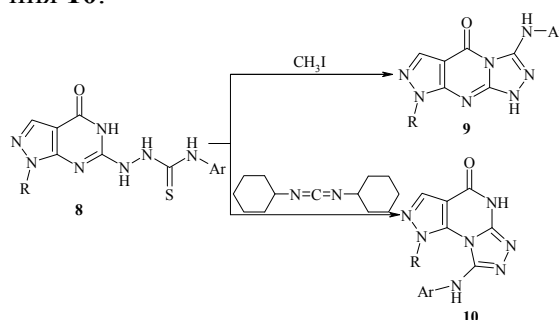
Институт органической химии НАН Украины, ул. Мурманская, 5
Киев, 02094, Украина e-mail: bentya@gmail.com

Разработаны методы аннелирования тиазольного, тиазинового и триазольного ядер к пиразолопиримидиновой системе. Синтез иодзамещенных соединений **2** и **5** осуществлен действием на **1,4** трехкратного избытка иода с последующей обработкой сульфитом натрия. Соединение **6** получено при нагревании **5** в растворе ДМСО [1,2]. Арилсульфанилпроизводные **3** и **7** получены при действии на **1,4** соответствующего арилсульфенилхлорида и последующей обработкой полученной соли ацетатом натрия.



R = H, Ph; Ar = Ph, 4-CH₃-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄

Разработаны также методики, позволяющие получать изомерные пиразолотриазолопиримидины. Так, действием на тиосемикарбазиды **8** иодистого метила в этаноле в присутствии ацетата натрия получены соединения линейного строения **9**. Реакция вышеупомянутых тиосемикарбазидов **8** с дициклогексилкарбодиимидом в диоксане приводит к образованию соединений углового строения **10**.



R = H, Ph; Ar = Ph, 4-CH₃-C₆H₄, 4-C₂H₅O₂-C₆H₄

Строение всех полученных соединений подтверждено ЯМР ¹H-, ИК-спектроскопией и методом рентгеноструктурного исследования.

Литература

- Бентя А.В., Васькевич Р.И., Боблюк А.В., Вовк М.В., Станинец В.И., Туров А.В., Русанов Э.Б., *ЖОрХ*, 44(9), 1377 (2008).
- Бентя А.В., Васькевич Р.И., Станинец В.И., *Укр. Хим. Ж.*, 74(12), 94 (2008).

Синтез новых производных индола по реакции Неницеску

Великородов А.В., Куанчалиева А.К., Кривошеев О.О., *Шереметев А.Б.

Астраханский государственный университет, пл. Шаумяна, д.1,

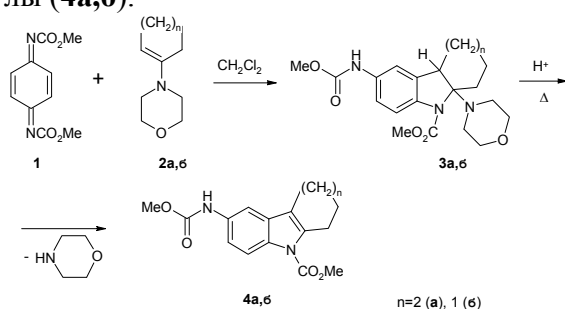
Астрахань, 414000, Россия e-mail: org@aspu.ru

*Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН, Ленинский проспект, 47

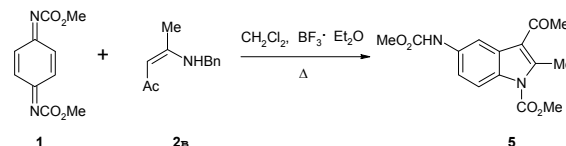
Москва, 119991, Россия e-mail: sab@server.ioc.ac.ru

Реакция Неницеску является важнейшим методом синтеза 5-гидроксизамещенных индолов [1-3]. Поведение в этой реакции N,N'-диалкоксикарбонилпроизводных бензохинондиимина ранее не изучалось.

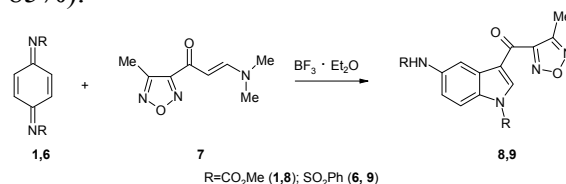
Установлено [4], что взаимодействие с 1-(N-морфолино)-1-циклогексеном (2а), 1-(N-морфолино)-1-циклопентеном (2б) с *n*-хинондиимидом (1) в CH₂Cl₂ при комнатной температуре первоначально приводит к получению индолов (3а,б), которые при нагревании с водным 10 %-ным раствором HCl теряют морфолин и превращаются в соответствующие индолы (4а,б).



При кипячении смеси эквимольных количеств хинондиимина (1) и 4-бензиламинопентен-3-она-2 (2в) в CH₂Cl₂ в присутствии BF₃·Et₂O конечным продуктом оказывается 3-ацетил-2-метил-1-метоксикарбонил-5-метоксикарбоксамидоиндол (5), полученный нами ранее [5] взаимодействием соединения (1) с ацетилацетоном в присутствии MeONa в диоксане и последующей индолизацией при кипячении аддукта присоединения по Михаэлю в 22 %-ной HCl.



Взаимодействие соединения 1 в CH₂Cl₂ и N,N'-дибензолсульфонил-*n*-бензохинондиимина (6) в AcOH с 3-(диметиламино)-1-(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-2-пропен-1-оном (7) в присутствии BF₃·Et₂O приводит к получению соответствующих производных индола 8,9 с хорошими выходами (77-85%).



Структура соединений (4,5,8,9) подтверждена их ИК, ЯМР ¹H, масс-спектрами и данными элементного анализа.

Литература

1. Ketcha D.M., Wilson L.J., Portlock D.E., *Tetrahedron Lett.*, 41(33), 6253 (2000).
2. Lyubchanskaya V.M., Alekseeva L.M., Granik V.G., *Tetrahedron*, 53, 1505 (1997).
3. Любчанская В.М., Алексеева Л.М., Савина С.А., Граник В.Г., *ХГС*, 11, 1482 (2000).
4. Борисов А.М., Каманина Н.А., Великородов А.В., *ЖОрХ*, 43(3), 415 (2007).
5. Великородов А.В., Мочалин В.Б. Синтез карбаматных производных индола, *ЖОрХ*, 34(10), 1555 (1998).

Синтез функционально замещенных азаетероциклов по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов

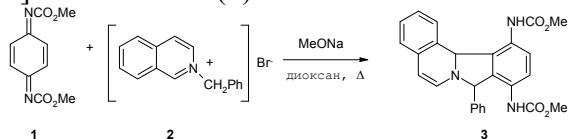
Великородов А.В., Поддубный О.Ю., Кривошеев О.О., Ковалев В.Б.

Астраханский государственный университет, пл. Шаумяна, д.1,
Астрахань, 414000, Россия e-mail: org@aspu.ru

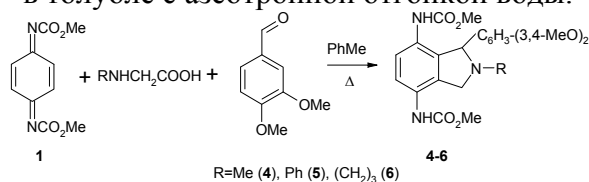
Хорошо известна способность азометинилидов вступать в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения почти со всеми типами кратных связей [1].

Нами изучено взаимодействие N,N'-диметоксикарбонил-*n*-бензохинондиимина (1) с бромидом бензилизохинолина (2) в диоксане в присутствии метоксида натрия в качестве основания. Процесс осуществляли посредством выдержки реакционной массы при 90 °С в течение 17 ч.

Установлено, что 1,3-диполярное циклоприсоединение азометинилида, генерированного из ониевой соли изохинолина, протекает региоселективно и приводит к получению 9,12-ди(метоксикарбоксамидо)-8-фенил-5,6,8,12b-тетрагидроизоиндола[1,2-*a*]изохинолина (3).



Изучено также взаимодействие *n*-хинондиимида 1 с азометинилидами, образующимися *in situ* из α-аминокислот саркозина, N-фенилглицина, L-пролина и вератрового альдегида, при кипячении в толуоле с азеотропной отгонкой воды.



Установлено, что, реакция в отличие от производных *n*-бензохинона [2] сопровождается ароматизацией хиноидного ядра аддуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения и завершается образованием 1-(3,4-диметоксифенил)-4,7-ди(метоксикарбониламино)-2-*R*-2,3-дигидро-1*H*-изоиндолов (4,5) и 5-(3,4-диметоксифенил)-6,9-ди(метоксикарбониламино)-2,3,5,9b-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,1-*a*]изоиндола (6), структура которых подтверждена методами ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и элементарным анализом. Предложена вероятная схема превращений.

Ароматизация хиноидных циклоаддуктов нами наблюдалась в ряде других превращениях N,N'-диметоксикарбонил-*n*-бензохинондиимида (1) [3].

Литература

1. Tsuge O., Kanemasa Sh., Ohe M., Takenaka Sh., *Bull.Chem. Soc. Jpn.*, 60, 4079 (1987).
2. Schubert-Zsilavec M., Michelitsch A., Likussar W., Gusterhuber D., *Liebigs Ann. Chem.*, 2, 147 (1993).
3. Великородов А.В., Мочалин В.Б., *ЖОрХ*, 37(7), 1100 (2001).

Синтез 3-(3,3-диметил-2-оксобутилен)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она на основе трехкомпонентной конденсации пинаколиина, диэтилоксалата и 1,2-диаминобензола

Виноградов А.Н., Козьминых В.О.

Оренбургский государственный университет, пр. Победы, д.13
Оренбург, 460018, Россия e-mail: asd10xcv12@ya.ru

Новым перспективным направлением в органическом синтезе разнообразных гетероциклических систем является исследование мультикомпонентных и tandemных реакций, имеющих препаративное значение [1-3]. В связи с этим наиболее значимым является расширение возможностей реакций данного класса, в основе которых лежит сложноэфирная конденсация Клайзена. Следует отметить, что ранее подобные исследования в практике препаративного органического синтеза практически не имели места.

Нами впервые начато изучение подобных превращений метилкарбонильных соединений содержащих пивалоильный фрагмент, в частности пинаколиина, с диэтилоксалатом в условиях сложноэфирной конденсации Клайзена. В рамках исследования нами разработан очень простой и удобный препаративный метод синтеза 3-(3,3-диметил-2-оксобутилен)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она. В основе метода лежит трехкомпонентная реакция пинаколиина с диэтилоксалатом в присутствии металлического натрия или гидрида натрия с последующим действием 1,2-диаминобензолом в среде уксусной кислоты. Реакцию проводили при эквимольном соотношении реагирующих веществ, в среде безводного толуола.

В результате был выделен 3-(3,3-диметил-2-оксобутилен)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он – представитель широкого класса хиноксалинов. Полученное соединение представляет собой кристаллическое вещество оранжевого цвета, не растворимое

в воде, трудно растворимое в обычных органических растворителях и растворимое при нагревании в уксусной кислоте, ДМФА и ДМСО.

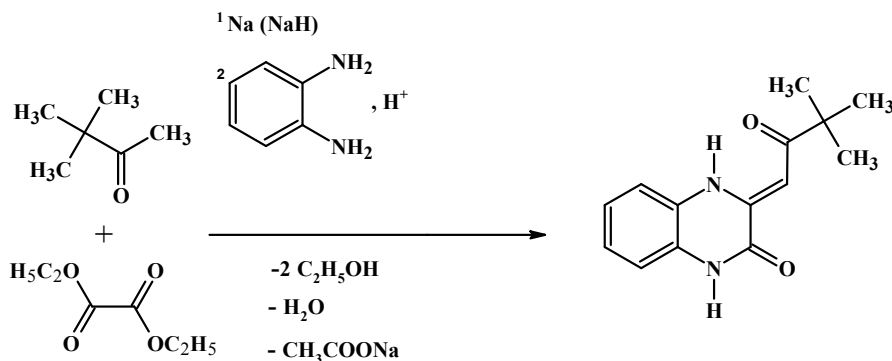
Особенности строения синтезированного соединения подтверждены спектральными методами, в частности ИК и ЯМР ^1H спектроскопии.

Представленные tandemные превращения являются лишь единичным примером широкого круга мультикомпонентных гетероциклизаций, представляющих теоретическое значение, а также возможное практическое применение в области поиска наноструктур, проявляющих магнитные свойства.

*Работа выполнена в рамках проекта № 1.3.09
Федерального агентства по образованию РФ
на 2009-2010 гг.*

Литература

1. Андрейчиков Ю. С., Шуров С. Н., в кн. *Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов*, Пермь: Пермский гос. ун-т, 1994, с. 5.
2. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н., Березина Е.С., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум Пресс, 2001, т. 1, с. 345.
3. Козьминых В.О., Козьминых Е.Н., в кн. *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*, под ред. Карцева В.Г., М.: Иридиум Пресс, 2003, т. 1, с. 255.



Взаимодействие трехчленных гетероциклов с полинитрометанами. Синтез нитратоспиртов и нитратоаминов

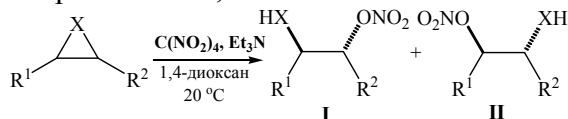
Волкова Ю.А., Иванова О.А., Аверина Е.Б., Будынина Е.М., Кузнецова Т.С.

119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1, МГУ, химический факультет
e-mail YAVolkova@gmail.com

Реакции полинитрометанов с непредельными соединениями хорошо изучены и на их основе разработаны общие и эффективные методы синтеза полинитрозамещенных N,O-пятичленных гетероциклов, а также азиридинов и циклопропанов [1]. Взаимодействие трехчленных гетероциклов с полинитрометанами до наших работ не изучалось. Недавно мы впервые показали, что взаимодействие оксиранов с тринитрометаном в диоксане приводит к γ -тринитропропанолам, а в присутствии электронодонорных алкенов эта реакция протекает как трехкомпонентный *one pot* процесс с образованием 3,3-динитроизоксазолиндинов смешанного строения [2,3].

Учитывая эти результаты, мы предприняли систематическое изучение реакционной способности трехчленных гетероциклов (оксиранов, азиридинов) в реакциях с тетранитрометаном (ТНМ). Серия оксиранов была получена эпоксидированием алкенов с использованием метаклорпербензойной кислоты. Азиридины синтезировали реакцией непредельных соединений с хлорамином-Т в присутствии каталитических количеств йода.

Оказалось, что оксираны и азиридины реагируют с тетранитрометаном в присутствии триэтиламина с образованием *транс*-нитратоспиртов и *транс*-нитратоаминов, соответственно.



X = O; R¹, R² = H, 93%; Me, 67%; (CH₂)₃, 80%; (CH₂)₄, 85%; (CH₂)₆, 88%;
R¹ = Me, R² = H, 87%; R¹ = C₆H₁₃, R² = H, 85%; R¹ = CH₂Cl, R² = H, 83%;
R¹ = PhOCH₂, R² = H, 91%; R¹ = Ph, R² = H, 80%; R¹ = *p*-BrPh, R² = H, 75%.

X = NTs; R¹, R² = (CH₂)₃, 60%; (CH₂)₄, 55%; (CH₂)₆, 59%; R¹ = (CH₂)₃, R² = H, 60%;
R¹ = C₆H₉, R² = H, 65%; R¹ = C₆H₁₃, R² = H, 67%; R¹ = Ph, R² = H, 68%.

Было показано, что симметричные оксираны и азиридины, синтезированные на основе этилена, бутена-2, циклопентена, циклогексена и циклооктена всту-

пают в реакцию с тетранитрометаном с образованием единственно возможных региоизомеров нитратов с высокими выходами. В случае несимметрично замещенных гетероциклов реакция раскрытия трехчленных циклов протекает региоселективно с образованием преимущественно или исключительно одного из двух возможных региоизомеров нитратов. Взаимодействие с тетранитрометаном окисей пропилена и октена, а также тозилгексенимина и тозилоктенимина приводит к образованию преимущественно региоизомера I. Для эпихлоргидрина изомер I является единственным продуктом реакции. В случае окисей стирола и *пара*-бромстирола, фенилглицидилового эфира, фенил- и циклобутанзамещенных тозилазиридинов в ходе реакции образуется исключительно изомер II, т.е. наблюдается изменение направления реакции.

Таким образом, нами был разработан эффективный и простой в исполнении метод синтеза нитратоспиртов и нитратоаминов, которые являются компонентами противовоспалительных и противораковых препаратов.

Работа выполнена при поддержке проектами 07-03-00685-а РФФИ и № 1.5 РАН (отделение химии и наук о материалах).

Литература

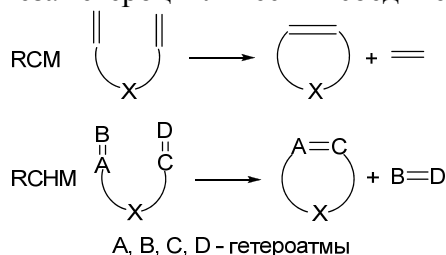
1. Аверина Е.Б., Иванова О.А., Будынина Е.М., Волкова Ю.А., Кузнецова Т.С., Зефирова Н.С., *Вестник МГУ, Сер. 2, Хим.* 2008, 49 (3), 163-182 (обзор).
2. Volkova Y.A., Ivanova O.A., Budynina E.M., Averina E.B., Kuznetsova T.S., Zefirov N.S., *Tetrahedron*, 2008, 64, 3548-3553.
3. Волкова Ю.А., Иванова О.А., Будынина Е.М., Аверина Е.Б., Кузнецова Т.С., Зефирова Н.С., *ДАН*, 2008, 419 (2), 83-86.

Синтез и некоторые свойства тиа- λ^4 -дiazоцинов - новых восьмичленных гетероциклических соединений

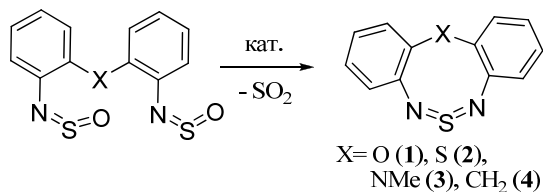
Волов А.Н., Жижин А.А., Зарубин Д.Н., Устынюк Н.А.

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова, ул. Вавилова, д.28
Москва, 119991, Россия e-mail: volovalex@yahoo.com

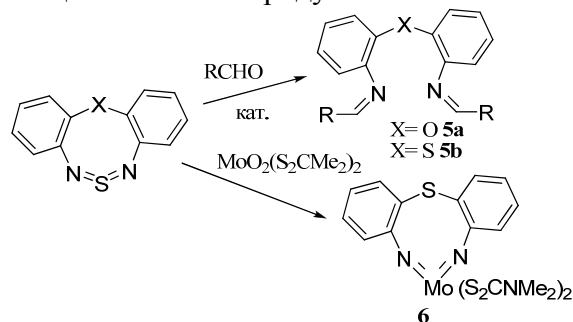
Металл-катализируемый метатезис диенов (диинов, енинов) с замыканием цикла (RCM) является мощным инструментом тонкого органического синтеза и в настоящее время широко используется для синтеза самых разнообразных карбо- и гетероциклических соединений [1]. Напротив, среди немногочисленных изученных процессов металл-катализируемого гетерометатезиса соединений, содержащих кратные связи углерод-гетероатом и гетероатом-гетероатом до сих пор отсутствуют примеры процессов, протекающих с замыканием гетероциклов (RCHM), несмотря на привлекательные перспективы использования новой методологии для синтеза гетероциклических соединений.



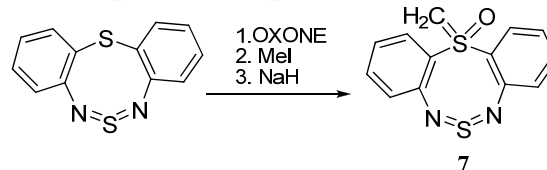
В нашей работе продемонстрированы первые примеры каталитического гетерометатезиса с замыканием цикла. Было показано, что имидоалкильные комплексы молибдена $(\text{MesN})_2\text{MoR}_2$ ($\text{R} = \text{CH}_2\text{Bu}^t$, $\text{CH}_2\text{CMe}_2\text{Ph}$) катализируют реакцию внутримолекулярной конденсации ди- N,N' -сульфиниланилинов с образованием дибензо-производных тиа- λ^4 -дiazоцинов — восьмичленных гетероциклических соединений нового ряда.



Показано, что дибензо[b,g]-1,5,4,6-оксатиа- λ^4 -diazocин **1** и дибензо[c,f]-1,5,2,8-дитиа- λ^2, λ^4 -diazocин **2** вступают в каталитическую реакцию гетерометатезиса с альдегидами, протекающую с раскрытием циклов и образованием азометинов **5a,b**. Используя гетероцикл **2** и диоксо комплекс молибдена $\text{MoO}_2(\text{S}_2\text{CNMe}_2)_2$ был продемонстрирован тандем реакций гетерометатезиса с раскрытием и замыканием цикла, в котором наблюдалось образование металло-циклического продукта **6**.



На основе дитиа- λ^2, λ^4 -diazоцина **2** получен метилид сульфоксония **7**, который продемонстрировал высокую эффективность в реакции Кори-Чайковского.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант РФФИ № 07-03-00939)

Литература

1. Handbook of metathesis, Grubbs R.H. Ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2003

Относительная реакционная способность N-гетероароматических соединений в реакции аминирования О-мезитилсульфонилгидроксиламином

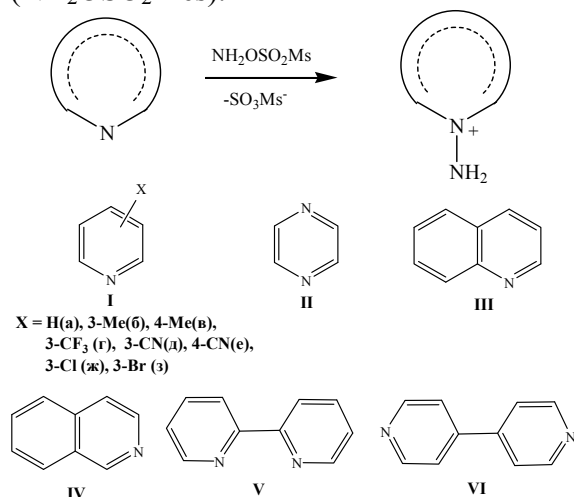
Воробьев А.Ю.^{1,2}, Бородкин Г.И.^{1,2}, Шубин В.Г.¹

¹ Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова, просп. Акад. Лаврентьева, 9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail vor@nioch.nsc.ru

² Новосибирский государственный университет, ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Россия

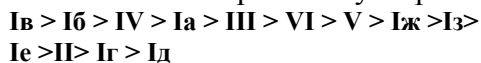
N-Аминные соли гетероароматических соединений широко используются как реагенты аминирования аренов, для получения иминов, разнообразных гетероциклических и биологически активных соединений [1, 2].

Целью данной работы является изучение относительной реакционной способности N-гетероароматических соединений в реакции N-аминирования О-мезитилсульфонил-гидроксиламином ($\text{NH}_2\text{OSO}_2\text{Mes}$).



Строение образующихся катионов подтверждено данными ЯМР ¹H и ¹³C.

Методом конкурентной кинетики установлено, что скорость N-аминирования соединений I-VI существенно зависит от строения субстрата:



Для пиридинов Ia-з получена корреляция подобная уравнению Юкава-Цуно, связывающая логарифмы относительных констант скоростей аминирования $\lg(k_X/k_H)$ с σ_X и $(\sigma^-_X - \sigma_X)$ параметрами:

$$\lg(k_X/k_H) = (-0.027 \pm 0.049) + (-2.82 \pm 0.15) \cdot \sigma_X + (1.74 \pm 0.35) \cdot (\sigma^-_X - \sigma_X), r = 0.994, s = 0.10$$

Методом DFT B3LYP 6-31G(2d, p)++ определено сродство соединений Ia-в, д-ж, II-IV, VI к катиону NH_2^+ ($A_{\text{NH}_2^+}$). Сопоставление значений логарифмов относительных констант скоростей аминирования ($\lg k_{\text{rel}}$) с разностью рассчитанных величин сродства ($\Delta A_{\text{NH}_2^+}$, ккал/моль) приводит к следующему корреляционному уравнению (ср. [3]):

$$\lg k_{\text{rel}} = (-0.37 \pm 0.09) + (0.09 \pm 0.01) \cdot \Delta A_{\text{NH}_2^+}$$

$r = 0.945, s = 0.24$

В докладе обсуждаются особенности реакции аминирования N-гетероароматических соединений в сравнении с данными по алкилированию и протонированию этих соединений [4].

Работа выполнена при финансовой поддержке Отделения химии и наук о материалах РАН

Литература

1. Бородкин Г.И., Шубин В.Г., Ж. орг. хим., 41(4), 487 (2005).
2. Tamura, Y., Ikeda M., In: *Adv. Heterocycl. Chem.*, Acad. Press: London, 1981. Vol. 29. P. 71.
3. Андреев Р.В., Бородкин Г.И., Шакиров М.М., Шубин В.Г., Ж. орг. хим. 40(9), 1426 (2004).
4. Zoltewicz, J. A., Deady, L. W., In: *Adv. Heterocycl. Chem.*, Acad. Press: London, 1978. Vol. 22, P. 71.

Синтез 3-R₁-гидразоно-5-Ar-3Н-фуран-2-онов, реакция с гидразинами

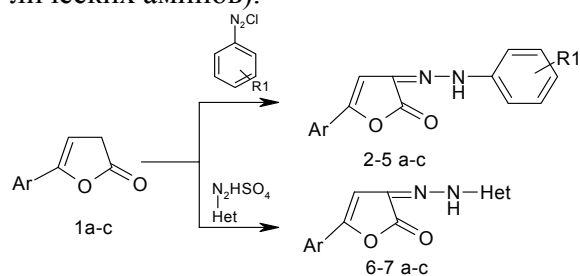
Гавкус Д.Н., Борисов М.Ю., Егорова А.Ю.

Саратовский Государственный Университет им. Н.Г. Чернышевского ул. Астраханская 83, Саратов 410012 Россия e-mail: bmxxt@mail.ru

Исследовано проведение реакции азосочетания 5-Ar-3Н-фуран-2-онов с солями диазония ароматического и гетероароматического рядов. Проведена рециклизация полученных систем под действием нуклеофильных реагентов, таких как гидразингидрат и 2-гидроксиэтилгидразин.

В качестве азосоставляющих были использованы исходные соединения 5-Ar-3Н-фуран-2-оны.

В качестве диазосоставляющих были использованы соли диазония ароматического и гетероароматического ряда, полученные взаимодействием соответствующих аминов с нитритом натрия в присутствии соляной (для ароматических аминов) и серной кислот (для гетероциклических аминов).

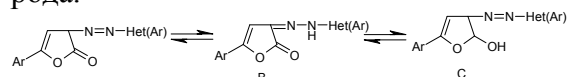


1a Ar = C₆H₅; 1b Ar = CH₃C₆H₄; 1c Ar = 4-CH₃OC₆H₄; 2a Ar = C₆H₅, R₁ = C₆H₅; 2b Ar = CH₃C₆H₄, R₁ = C₆H₅; 2c Ar = 4-CH₃OC₆H₄, R₁ = C₆H₅; 3a Ar = C₆H₅, R₁ = 4-NO₂C₆H₄; 3b Ar = CH₃C₆H₄, R₁ = 4-NO₂C₆H₄; 3c Ar = 4-CH₃OC₆H₄, R₁ = 4-NO₂C₆H₄; 4a Ar = C₆H₅, R₁ = 2-OHC₆H₄; 4b Ar = CH₃C₆H₄, R₁ = 2-OHC₆H₄; 4c Ar = 4-CH₃OC₆H₄, R₁ = 2-OHC₆H₄; 5a Ar = C₆H₅, R₁ = 2-OH-5-CH₃C₆H₃; 5b Ar = CH₃C₆H₄, R₁ = 2-OH-5-CH₃C₆H₃; 5c Ar = 4-CH₃OC₆H₄, R₁ = 2-OH-5-CH₃C₆H₃; 6a Ar = C₆H₅, Het = ; Ar = CH₃C₆H₄, Het = ; 6c Ar =

4-CH₃OC₆H₄, Het = ; 7a Ar = C₆H₅, Het = ; 7b Ar = CH₃C₆H₄, Het = ; 7c Ar = 4-CH₃OC₆H₄, Het = .

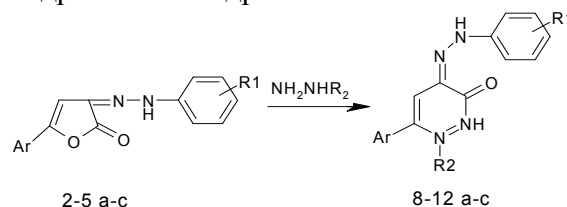
Соединения 2-7а-с получены с количественными выходами и имеют глубокую красную окраску присущую азокрасителям.

Азосочетание с соединениями, содержащими активную метиленовую группу, приводит к возможному существованию нескольких таутомерных форм, вследствие прототропной таутомерии, обусловленной перемещением протона от атома углерода к атому азота или атому кислорода.



Согласно спектральным характеристикам реакция азосочетания в ряду 3Н-фуран-2-онов приводит к образованию продуктов, существующих в форме «гидразона» (форма В)

Полученные 3-R₁-гидразоно-5-Ar-3Н-фуран-2-онов (2-7а-с) имеют в своем составе иминоновый фрагмент, что делает их перспективными в изучении реакций с различными нуклеофильными реагентами. В качестве нуклеофильных реагентов использовались гидразингидрат и 2-гидроксиэтилгидразин.



8a Ar = C₆H₅, R₁ = 2-OHC₆H₄, R₂ = H; 8b Ar = CH₃C₆H₄, R₁ = 2-OHC₆H₄, R₂ = H; 8c Ar = 4-CH₃OC₆H₄, R₁ = 2-OHC₆H₄, R₂ = H; 9a Ar = C₆H₅, R₁ = 2-OHC₆H₄, R₂ = C₂H₅OH; 9b Ar = CH₃C₆H₄, R₁ = 2-OHC₆H₄, R₂ = C₂H₅OH; 9c Ar = 4-CH₃OC₆H₄, R₁ = 2-OHC₆H₄, R₂ = C₂H₅OH; 10a Ar = C₆H₅, R₁ = 2-OH-5-CH₃C₆H₃, R₂ = H; 10b Ar = CH₃C₆H₄, R₁ = 2-OH-5-CH₃C₆H₃, R₂ = H; 10c Ar = 4-CH₃OC₆H₄, R₁ = 2-OH-5-CH₃C₆H₃, R₂ = H; 11a Ar = C₆H₅, R₁ = 2-OH-5-CH₃C₆H₃, R₂ = C₂H₅OH; 11b Ar = CH₃C₆H₄, R₁ = 2-OH-5-CH₃C₆H₃, R₂ = C₂H₅OH; 11c Ar = 4-CH₃OC₆H₄, R₁ = 2-OH-5-CH₃C₆H₃, R₂ = C₂H₅OH;

По данным ИК-, ЯМР ¹Н – спектров соединений охарактеризованы как 4-R₁ - гидразоно-1,2-дигидро-1-R₂-6-Ar-(4Н)-пиридазин-3-оны.

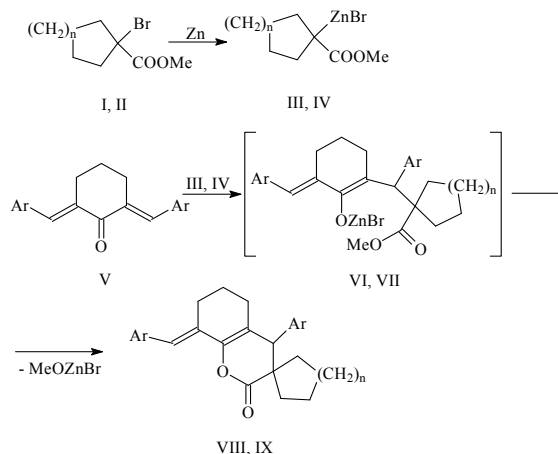
Взаимодействие метиловых эфиров 1-бромциклогексан- и 1-бромциклопентанкарбоновых кислот с цинком и замещенными 2,6-дибензилиденциклогексанонами

Гаврилов А.Г., Кириллов Н.Ф.

Пермский государственный университет, ул. Букирева, 15
Пермь, 614990, Россия, e-mail: kirillov@psu.ru

Ранее было установлено, что реактивы Реформатского, полученные из 1-бромциклоалканкарбоновых кислот и цинка, присоединяются к непредельным кетонам с образованием замещенных спиродигидропиранонов [1-3]. В продолжение этих исследований нами было изучено взаимодействие реактивов Реформатского, полученных из метиловых эфиров 1-бромциклогексан- (I) или 1-бромциклопентан- (II) карбоновых кислот, с замещенными 2,6-дибензилиденциклогексанонами (V). Как показали наши исследования, цинкеноляты (III или IV), присоединяются к двойной связи соединения (V) с образованием промежуточных соединений (VI или VII), которые в ходе реакции циклизуются с выделением бромцинкметилата, образуя 4-арил-8-арилметилден-3,3-бис(тетраметилден)- (VIII) или 4-арил-8-арилметилден-3,3-бис(пентаметилден)- (IX) 3,4,5,6,7,8-гексагидрохромен-2-оны соответственно.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК и ЯМР ^1H спектроскопии. В настоящее время ведется изучение их биологической активности.



I, III, VI, VIII: $n = 2$. II, IV, VII, IX: $n = 1$.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 07-03-96035).

Литература

1. Кириллов Н.Ф., Гаврилов А.Г., ЖОХ, 78(7), 1189 (2008).
2. Кириллов Н.Ф., Гаврилов А.Г., ЖОрХ, 44(7), 975 (2008).
3. Гаврилов А.Г., Кириллов Н.Ф., Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов. Саратов. 2008. С. 69.

Синтез спиросопряженных [1,3,4]тиадиазино[3,2-*a*]бензимидазолов

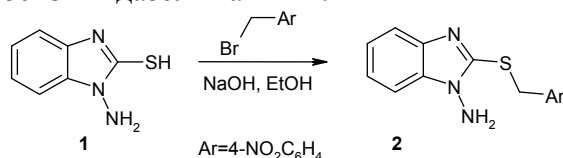
Гапоненко Н.И., Лесин А.В., Бондарева И.О.

Южный федеральный университет, ул. Зорге, д.7,
Ростов-на-Дону, 344090, Россия e-mail: gaponenko-nataly@mail.ru

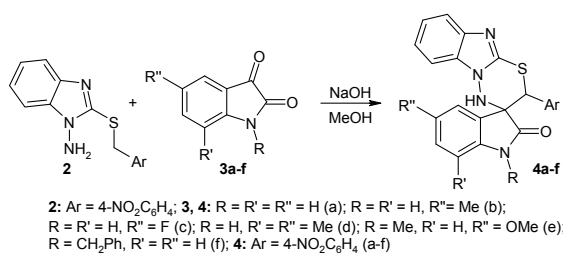
Ранее нами сообщалось о разработанном методе синтеза 1,3,4-тиадиазинов, конденсированных с имидазолами и 1,2,4-триазолами [1,2].

Целью настоящей работы стало расширение синтетических границ предложенного метода путем использования в качестве исходного соединения 1-амино-1*H*-бензимидазол-2-тиола и получения новых спиросоциклических конденсированных тетрагидротиадиазиновых систем.

Взаимодействием 1-амино-1*H*-бензимидазол-2-тиола **1** с *n*-нитробензилбромидом был синтезирован 2-[(4-нитробензил)тио]-1*H*-бензимидазол-1-амин **2**.



Тиоэфир **2** в условиях щелочного катализа вступает в реакцию циклизации с изатинами **3a-f** с образованием соответствующих спирановых [1,3,4]тиадиазино[3,2-*a*]бензимидазолов **4a-f**.



Строение полученных соединений **4a-f** установлено на основании данных ЯМР ¹H спектроскопии: на образование шестичленного тиадиазинового цикла указывает отсутствие S-метиленового и NH₂ синглетов соединения **2** в области 4.63 и 4.56 м.д. и наличие двух однопротонных пиков от SCH и NH-групп в районе 5.48-5.62 м.д. и 7.55-7.81 м.д. соответственно. В случае соединения **4f** наблюдается

AB-квартет протонов диастереотопной метиленовой группы NCH₂Ph при 4.55-4.91 м.д., указывающий на образование хиральной молекулы.

Отсутствие удвоения сигналов в спектрах ЯМР ¹H соединений **4** их четкая мультиплетность и интенсивность свидетельствует о том, что спироциклы **4**, содержащие два хиральных центра, являются не смесью четырех стереоизомеров, а рацемической смесью одной из двух возможных пар энантиомеров. Это подтверждается данными рентгеноструктурного анализа соединения **4f**, кристаллы которого содержат молекулы R,R- и S,S-конфигурации.

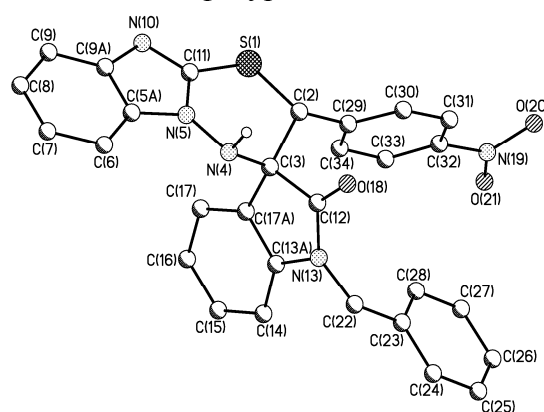


Рис. Молекулярная структура соединения **4f**

Литература

1. А.А. Колодина, Н.И. Гапоненко, А.В. Лесин, *Известия АН. Сер. Хим.*, 2008, **6**, 1249-1252.
2. А.А. Колодина, Н.И. Гапоненко, А.В. Лесин, *Химия гетероцикл. соединений*, 2007, **9**, 1415-1423.

Квантовохимическое изучение механизма адсорбции монооксида азота на модельную углеродную поверхность

Гапуренко О.А.

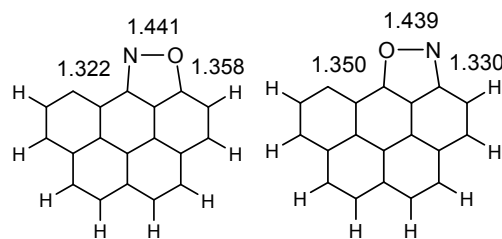
НИИ физической и органической химии Южного федерального университета
344090, Ростов-на-Дону, просп. Стачки 194/2

Мониторинг состояния окружающей среды предполагает создание сенсоров на различные газы и исследование механизмов их работы. Углеродные материалы (графит, фуллерены, нанотрубки) могут быть использованы в качестве таких сенсоров. Адсорбция молекул газов протекает преимущественно на активные центры, расположенные по краям поверхностей, поэтому теоретическое изучение адсорбции газов возможно с использованием небольших модельных углеродных систем, содержащих активные краевые центры.

Согласно проведенным квантовохимическим расчетам методом DFT (UB3LYP/6-31G**), наиболее выгодным оказалось связывание молекулы NO с образованием пятичленного цикла (системы **1** и **2**), что возможно преимущественно при параллельном приближении молекулы монооксида азота к углеродной поверхности.

Энтальпия адсорбции составила -135.4 ккал·моль⁻¹ в случае образования системы **1** и -132.1 ккал·моль⁻¹ в случае образования системы **2**.

На схеме длины связей указаны в ангстремах. Приведены результаты для основных состояний. Расчеты проводились с использованием программы Gaussian-03.



Благодарность

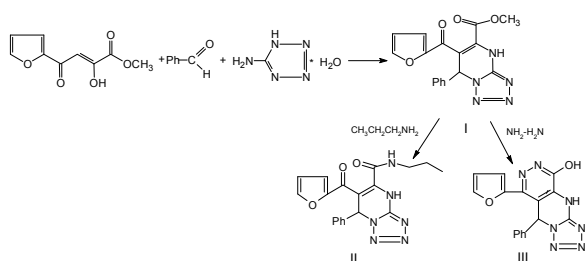
Работа выполнена при финансовой поддержке CRDF (грант Y5-C-04-04) и программы «Организация и финансирование работ молодых ученых Российской Академии Наук по приоритетным направлениям фундаментальных исследований» (в рамках программы целевых расходов Президиума РАН «Поддержка молодых ученых»).

Синтез и свойства 7-фенил-6-(2-фураноил)-5-метоксикарбонил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидина

Гейн В.Л., Мишунин В.В., Цыплякова Е.П.

Пермская государственная фармацевтическая Академия, ул. Ленина, д.49
Пермь, 614990, Россия e-mail: vmishunin@yandex.ru

Ранее были получены производные тетразолопиримидинов, которые проявляют различные виды биологической активности [1]. Для получения новых гетероциклов, содержащих в положении 6 фураноильный заместитель, нами была изучена реакция метилового эфира фураноилпировиноградной кислоты, 5-аминотетразола и бензальдегида. Установлено, что при сплавлении (110-150⁰С) эквимольных количеств данных реагентов образуется 7-фенил-6-(2-фураноил)-5-метоксикарбонил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а] пиримидин (I).



С целью изучения свойств полученного гетероцикла (I), была исследована его реакция с пропиламином. Выдерживание реагентов при температуре 130-150⁰С в отсутствии растворителя приводит к образованию N-пропил-7-фенил-6-(2-фураноил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-а] пиримидин-5-карбоксамида (II).

Сплавление (I) с гидразингидратом при 130⁰С приводит к 5-гидрокси-8-фурил-9-фенил-4,9-дигидротетразоло-[1',5'-1,2] пиримидо[4,5-d]пиридазину (III). Соединения (I-III) – бесцветные или окрашенные кристаллические вещества, нерастворимые в воде, при нагревании растворимые в органических растворителях.

Структура полученных соединений доказана ЯМР ¹Н, ИК-спектроскопией.

7-Фурил-5-метоксикарбонил-6-фурано-ил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин (I).

Выход 55 %, т.пл. 205-208 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1645 (C=O), 1730 (COOCH₃), 3420 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: 3.50 с (3H, COOCH₃), 6.85 с (1H, C⁷H), 7.20 м (5H, аром.), 11.40 с (1H, NH), 6.55, 7.20, 7.80 (2-фурил, т д д). C₁₆H₁₃N₅O₃.

N-пропил-7-фенил-6-фураноил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксаимид (II).

Выход 0,5 г (31%). т.пл. 181-184⁰С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1640 (C=O), 1750 (C=O), 3220 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: 6.60 с (1H, C⁷H), 6.70 м (5H, аром.), 11.60 с (1H, NH), 6.45, 7.20, 7.75 (2-фурил, т д д), 7.30 с (1H, NH), 0.85 с (3H, CH₃), 1.45 м (2H, -CH₂-), 2.63 м (1H, CH_AH_B), 3.10 м (1H, CH_AH_B). C₁₉H₁₈N₆O₃.

5-Гидрокси-8-фурил-9-фенил-4,9-дигидротетразоло[1',5'-1,2]пиримидо[4,5-d] пиридазин (III).

Выход 75%, т.пл. 310-312 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3220 (NH, OH). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: 6.60 с (1H, CH), 6.70 м (5H, аром.), 11.60 с (1H, NH), 11.30 с (1H, OH), 6.45, 7.20, 7.75 (2-фурил, т д д). C₁₆H₁₁N₇O₂.

Литература

1. Гейн В.Л., Гейн Л.Ф., Цыплякова Е.П., Розова Е.А., ЖОрХ., 39, 797(2003).

Синтез и биологическая активность 3-ацилметилден-6-сульфо-1,4-бензоксазин-2-онов

Гейн В.Л., Рассудихина Н.А.

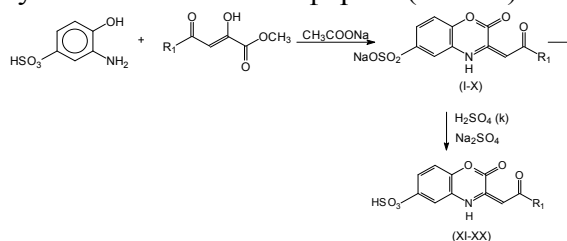
Пермская государственная фармацевтическая Академия, ул. Ленина, д.49
Пермь, 614990, Россия e-mail: vmishunin@yandex.ru

Известно, что замещенные 1,4-бензоксазины широко используются в синтетической органической химии [1], а ряд этих соединений и их производных обладает различными видами биологической активности [2,3]. Ранее нами было изучено взаимодействие метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот с 2-амино-4-этилсульфонил-фенолом и было показано, что в реакции образуются 6-этилсульфонил-3-ацилметилден-1,4-бензоксазин-2-оны, которые обладают противомикробной активностью [4].

Продолжая поиск биологически активных соединений среди замещенных бензоксазин-2-онов и их производных, представляло интерес осуществить синтез водорастворимых соединений этого ряда для исследования биологической активности.

С этой целью нами было изучено взаимодействие метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот с 3-амино-4-гидроксibenзолсульфокислотой.

Проведенные исследования показали, что при кратковременном кипячении эквимолярных количеств исходных реагентов в уксусной кислоте в среде ацетата натрия образуются 3-ацилметилден-6-сульфо-1,4-бензоксазин-2-оны (I-X), а при обработке их серной кислотой образуются их кислотные формы (XI-XX).



$R_1 = \text{CH}_3$ (I); (XI); 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_5$ (II); (XII); 4- ClC_6H_5 (III); (XIII); 2,4-(Cl) $_2\text{C}_6\text{H}_4$ (IV); (XIV); 4- BrC_6H_5 (V); (XV); 4- FC_6H_5 (VI); (XVI); $\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$ (VII); (XVII); 3,4-(CH_3O) $_2\text{C}_6\text{H}_4$ (VIII); (XVIII); 3- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_5$ (IX); (XIX); 2-тиенил (X); (XX);

Полученные соединения (I-XX) представляют собой желтые и оранжево-красные кристаллические вещества, растворимые в воде, уксусной кислоте, ДМФА, ДМСО.

Структура полученных соединений подтверждена ИК и ЯМР ^1H -спектроскопией и масс-спектрометрией.

Была исследована антимикробная и противосвертывающая активность полученных соединений.

Литература

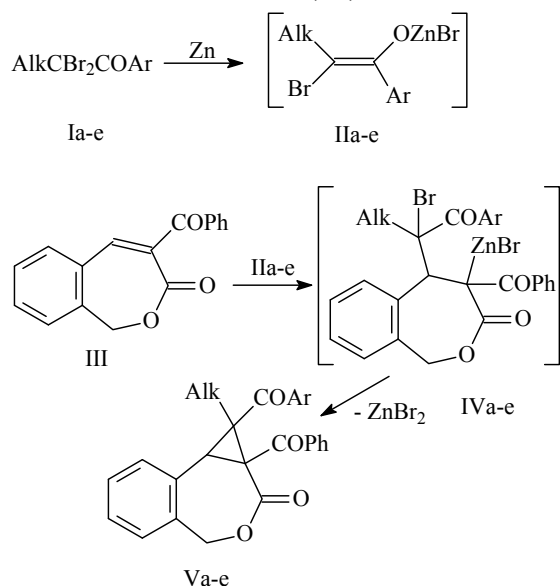
1. Zhou Y.-G., Yang P.-Y., Han X.-W., *J. Org. Chem.*, 70(5), 1679(2005).
2. Машевская И.В., Масливец А.Н., 2,3-Дигидро-2,3-пирролдионы, конденсированные с различными гетероциклами со стороной [a], и их бензо[b]аналоги: синтез, практическое применение, Пермь (2003), с.106.
3. Бабенышева А.В., Лисовская Н.А., Белевич И.О., Лисовенко Н.Ю., *Хим-фарм. журнал*, 40(11), 31-32(2006).
4. Гейн В.Л., Рассудихина Н.А., Воронина Э.В., *Хим-фарм. журнал*, 40(10), 77(2006).

Взаимодействие реактивов Реформатского, полученных из арилдибромалканонов и цинка, с 4-бензоил-1H-бензо[с]оксепин-3-оном

Глухов А.А., Кириллов Н.Ф., Потапова А.А.

Пермский государственный университет, ул. Букирева, 15
Пермь, 614990, Россия, e-mail: kirillov@psu.ru

Ранее было установлено, что реактивы Реформатского, полученные из арилдибромалканонов и цинка, взаимодействуют с 3-ароилхромен-2-онами с образованием продуктов циклопропанирования [1-3]. С целью получения подобных соединений с семичленным циклом, нами была изучена реакция арилдибромалканонов (Ia-e) с цинком и 4-бензоил-1H-бензооксепин-3-оном (III).



Alk = Me, Ar = Ph (a), 4-ClC₆H₄ (b), 4-BrC₆H₄ (c); Alk = Et, Ar = 4-BrC₆H₄ (d); Alk = Pr, Ar = 4-BrC₆H₄ (e).

Как показали наши исследования, цинк-еноляты (IIa-e), полученные из арилдибромалканонов и цинка присоединяются к двойной связи соединения (III) с образованием промежуточных соединений (IVa-e), которые в ходе реакции циклизуются с выделением бромида цинка, образуя 1-алкил-1-ароил-1a-бензоил-1,1a,4,8b-тетрагидро-3-оксабензо[а]циклопропа[с]цикло-гептен-2-оны (Va-e).

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. В настоящее время ведется изучение их биологической активности.

Литература

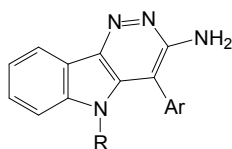
1. Щепин В.В., Калюжный М.М., Силайчев П.С., Русских Н.Ю., Щепин Р.В., Ежикова М.А., Кодесс М.И., *ЖОрХ*, 40(9), 1399 (2004).
2. Щепин В.В., Корзун А.Е., Шуров С.Н., Вахрин М.И., *ЖОрХ*, 40(10), 1536 (2004).
3. Щепин В.В., Корзун А.Е., Вахрин М.И., Силайчев П.С., Ежикова М.А., Кодесс М.И., *ЖОрХ*, 42(9), 1362 (2006).

Роль образования карбокатиона в реакциях сульфирования и сульфохлорирования 2-арилиден-1H-индол-3(2H)-онов.

Годовиков И.А., Ляпунова А.Г., Фёдорова И.Н., Вележева В.С.

ИНЭОС им. А. Н. Несмеянова РАН, ул. Вавилова, д. 28, 119991, Москва, Россия, e-mail: vel@ineoc.ac.ru

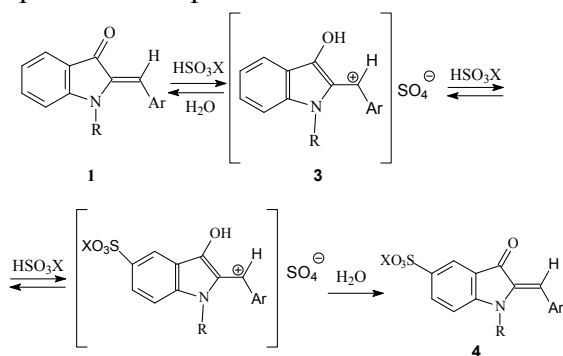
2-Арилиден-1H-индол-3(2H)-оны (1) (индогенды) являются интермедиатами в синтезе индологетероциклов, аннелированных по ребру [a] или [b] индольного цикла. Благодаря большому разнообразию свойств получаемых таким образом соединений индогениды нашли применение в синтезе индоксильных гетероциклов с биологической активностью. Например, пиридазиноиндолы (2) обладают противотуберкулёзной активностью.¹



2

По этим причинам функционализация (1) может расширить область их применения в фармакологическом скрининге.

Нами был разработан метод получения сульфо- и хлорсульфоиндогенидов (4), региоселективно замещённых в положение 5 индольного цикла. Выход проведённых реакций составил 45-66%.



R=H, Alk
X=OH, Cl

Такое строение продукта реакции объясняется образованием в сильно кислой среде устойчивых карбокатионных солей (3), строение которых было доказано на основе ¹H, ¹³C, НМВС, НМҚС ЯМР-спектроскопии. В карбокатионе (3) активный по отношению к электрофильным реагентам винильный фрагмент блокирован и поэтому замещение идёт в положение 5. Полученные хлорсульфопроизводные легко превращаются в сульфамиды.

Особый интерес представляют труднодоступные 5-сульфо- и 5-хлорсульфоиндолы с незамещённым атомом углерода в 3-ем положении индольного цикла, которые получают восстановлением (4)².

Литература

1. Novel Pyridazino[4,3-b]indoles with Dual Inhibitory Activity Against Mycobacterium tuberculosis and Monoamine Oxidase / V.S. Velezheva, P.J. Brennan, V.Y. Marshakov et. al. - *J. Med. Chem.*, 2004, v.47(13), 3455.

2. Hooper M., Pitkethly W. 2-Arylmethylideneindolin-3-ones: Stereochemistry and Reduction with Sodium Borohydride. - *J. Chem. Soc.*, 1972, v.1(1), 1607.

Синтез S(-)-7-арил-5-метил-7-трифторметил-1,3,6,7-тетрагидро-2Н-1,4-дiazепин-2-онов

Головач Н.М., Сукач В.А., Вовк М.В.

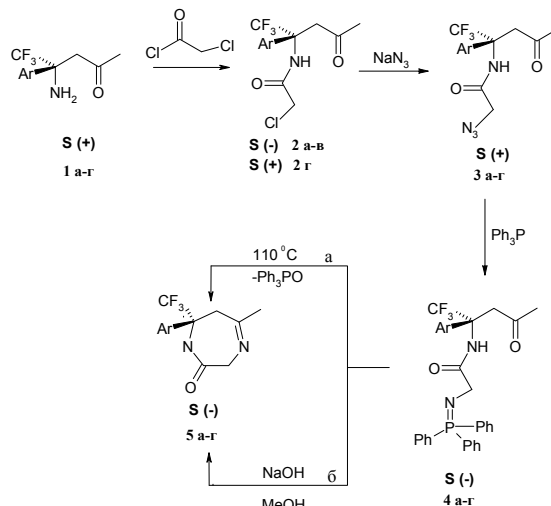
Институт органической химии Национальной академии наук Украины, ул. Мурманская, 5
Киев, 02094, Украина e-mail: mvovk@i.com.ua

Описанные в литературе [1, 2] энантио- и диастереоселективные способы синтеза ряда производных 1,4-дiazепина отличаются определенной препаративной сложностью. Оптически активные представители данного типа гетероциклов, содержащие трифторметильную группу, до настоящего времени остаются неизвестными, хотя введение указанной группы в α -положение к атому азота потенциальных биологических систем вызывает особый интерес.

Нами показано, что препаративно доступные β -трифторметил- β -аминокетоны **1 а-г** высокой оптической чистоты [3] могут быть успешно использованы как удобные реагенты для формирования diaзепинового цикла.

Ацилированием соединений **1 а-г** хлор-ацетилхлоридом были получены амиды монохлоруксусной кислоты **2 а-г**. Их взаимодействие с NaN_3 в растворе ДМФА при комнатной температуре с высокими выходами приводит к производным азидоуксусной кислоты **3 а-г**, окислительное иминирование которых PPh_3 в ацетонитриле дает иминофосфораны **4 а-г**. Последние превращены в целевые 7-трифторметил-1,3,6,7-тетрагидро-2Н-1,4-diazепин-2-оны **5 а-г** внутримолекулярной реакцией аza-Виттига (способ а) или же щелочным гидролизом (способ б).

Цепочка превращений $1 \rightarrow \rightarrow 5$ осуществляется без затрагивания хирального углеродного центра и энантиомерный избыток промежуточных и целевых продуктов, как установлено методом ЯМР ^{19}F , практически не подвергается изменению в процессе превращений, сохраняясь в пределах 72-84%.



1-5, Ar=Ph(a), 4- FC_6H_4 (б), 4- MeC_6H_4 (в), 4- MeOC_6H_4 (г).

Строение синтезированных промежуточных и конечных продуктов установлено комплексным физико-химическим исследованием, включающим методы ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F и ^{31}P спектроскопии.

Литература

1. Keshera M.K.S., Knaus E.E., *Drug. Rev. Res.*, 46, 155, (1999).
2. Shimaoka M., Springer T.A., *Nat. Rev. Drug. Discovery*, 2, 703, (2003).
3. Sukach V.A., Golovach N.M., Pirozhenko V.V., Rusanov E.B., Vovk M.V. *Tetrahedron: Assymetry*, 19, 761, (2008).

Новые аспекты получения 5-гидрокси– производных урацила по реакции Эльбса

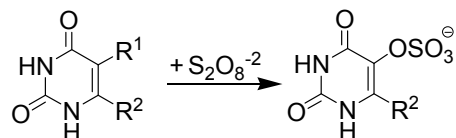
Грабовский С.А., Кабальнова Н.Н., Муринов Ю.И.

УРАН Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
Уфа 450054, пр. Октября, 71, E-мейл: stas_g@anrb.ru

Основным методом получения 5-гидроксипроизводных пиримидинов является окисление персульфатом в щелочном водном растворе по реакции Эльбса. Выход конечного продукта, как правило, не превышает 50%. Все попытки увеличить выход не приводят к успеху.

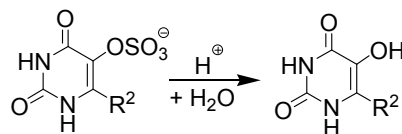
Нами показано, что даже при проведении реакции в условиях значительного недостатка окислителя, побочные радикальные или радикально-цепные реакции могут приводить к полному расходованию исходного урацила с раскрытием цикла. Известно, что реакция персульфата в щелочной среде с гидроксил-ионом протекает с образованием гидроксильных радикалов, которые способны инициировать радикально-цепное окисление. С другой стороны, при взаимодействии пиримидиновых оснований с гидроксильными радикалами в качестве основных продуктов сначала образуются соответствующие гликоли. N-Формилмочевина, мочевина, щавелевая кислота и её уреид, глиоксалева кислота являются продуктами более глубокого окисления.

Мы наблюдаем, что заместитель при C(6) атоме углерода оказывает определяющее влияние на направление реакции нуклеофильного замещения. Электроно-донорные заместители существенно ускоряют реакцию образования урацил-5-О-сульфонатов, что позволяет значительно увеличить выход соответствующих 5-гидрокси-производных. Гидролиз урацил-5-О-сульфонатов протекает практически количественно.



R¹: H, CH₃,

R²: H, CH₃, NH₂, Br, C(O)OH



В зависимости от условий проведения реакции, природы заместителей при двойной связи выход соответствующих 5-гидроксипроизводных изменяется от 0 до 70%.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы РАН ОХНМ №6.

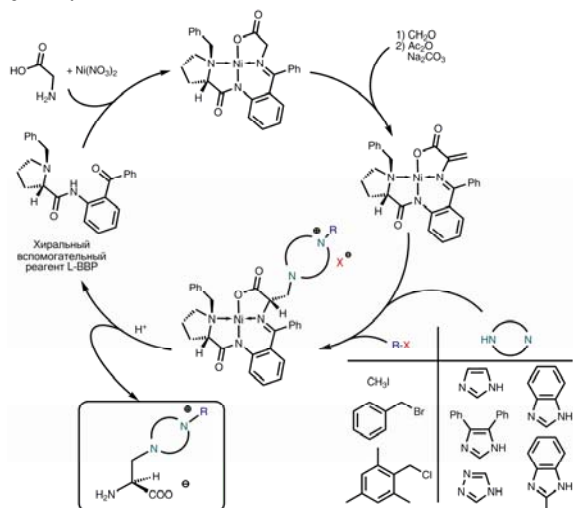
Новые имидазолсодержащие аминокислоты и их производные – цвиттерионные катализаторы реакции образования циангидринов

Грачев А.В., Малеев В.И., Белоконов Ю.Н.

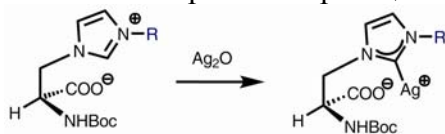
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН
119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 28, angrew@mail.ru

Проведен синтез нового класса небелковых α -аминокислот, содержащих в боковой цепи заряженный гетероциклический фрагмент. Особенность этих соединений заключается в том, что они являются полифункциональными предшественниками N-гетероциклических карбенов, а также представляют собой хиральные ионные жидкости.

Для получения аминокислот использовалась разработанная ранее в нашей лаборатории методика, дополненная новыми стадиями алкилирования и очистки.



Полученные аминокислоты превращены в различные производные. Из N-Бос защищенных аминокислот были получены карбеновые комплексы серебра (I), которые в дальнейшем планируется использовать в качестве катализаторов в различных асимметрических реакциях.



В виду того, что карбоксилат анион в апротонной среде является довольно сильным основанием, а молекула аминокислоты содержит подвижный протон во втором положении имидазольного кольца, возможен внутримолекулярный

перенос протона с гетероциклического фрагмента на карбоксилатную группу с образованием карбена. Известно, что N-гетероциклические карбены в количестве 0,5-1% катализируют реакцию триметилсилилирования альдегидов менее чем за час.² В качестве модельной реакции для исследования каталитической активности полученных соединений была выбрана реакция триметилсилилирования бензальдегида (см таблицу).

$\text{PhCHO} \xrightarrow[\text{PhCH}_3 \text{ или } \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ 1 ч, комн. т-ра}]{\text{TMSCN, кат 0,1\%}} \text{PhCH(OTMS)CN}$		
$\text{Cat} = \text{PG}-\text{CH}(\text{N}^+\text{Imidazole-R})\text{COO}^-$		
PG/R	Выход, %	ee, %
Boc/Bn	92	0
Cbz/Bn	>99	2
Fmoc/Bn	83	2
Bn/Bn	>99	0
Me,Me/Bn	>99	0
Ts/Bn	13	0
Bz/Bn	>99	8
Piv/Me	>99	11

Показано, что при проведении реакции без растворителя загрузка катализатора может быть снижена до 0,001 моль %.

Литература

1. Belokon' Y.N., Sagyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M., *Tetrahedron* **1988**, 44, 5507.
2. Song J.J., Gallou F., Reeves J.T., Tan Z., Yee N.K., Senanayake C.H., *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1273.

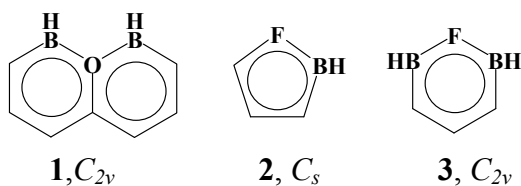
Стабилизация гиперкоординированных атомов кислорода и фтора в плоских полициклических системах

Грибанова Т.Н., Миняев Р.М., Минкин В.И.

НИИ физической и органической химии Южного Федерального университета
344090, Ростов-на-Дону, просп. Стачки 194/2
E-mail: tn@ipoc.rsu.ru

Предлагаемый нами подход к формированию плоских систем, включающих трикоординированные атомы кислорода, а также ди- или трикоординированные атомы фтора, связан с включением гиперкоординированного центра, окруженного борными заместителями, в ароматическую систему с сохранением изоэлектронности.

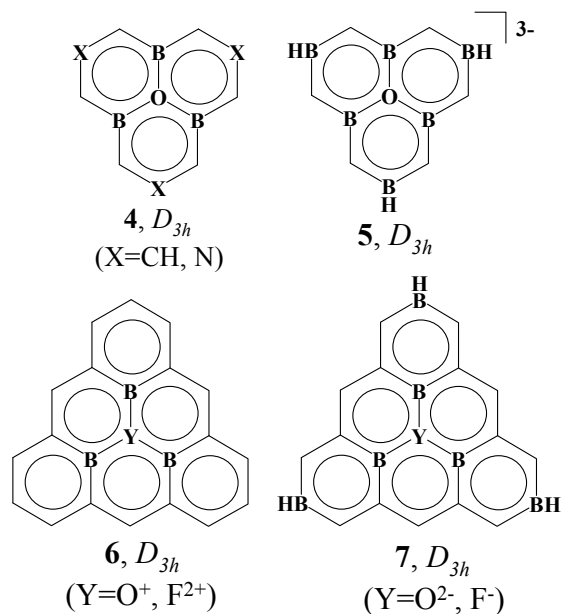
Используя этот подход, мы обнаружили примеры устойчивых систем **1** – **3** с нестандартной плоской трикоординацией кислорода и дикоординацией фтора.



Кислородсодержащее соединение **1** стабилизировано за счет существенного вклада циклической π -электронной делокализации (~60 ккал/моль), для фторсодержащих соединений **2** и **3** вклад ароматической стабилизации значительно снижен (~3 и 13 ккал/моль соответственно).

Аналогичным способом могут быть сконструированы другие полициклические соединения, включающие плоские трикоординированные атомы кислорода и фтора, например, **4** – **7**, которые, согласно расчетам методом B3LYP/6-311+G**, соответствуют энергетическим минимумам на ППЭ. Принципиальным условием стабилизации таких систем является окружение центрального атома π -акцепторными борными лигандами и ароматичность сформированной

полициклической системы. Все соединения **4** – **7** характеризуются наличием устойчивой π -системы с заполненными связывающими и вакантными антисвязывающими МО.



Увеличение электроотрицательности периферийных лигандов X (BH, CH, N) сопровождается укорочением связей центрального гиперкоординированного атома с окружающими борными атомами. Вклад ароматической стабилизации уменьшается при переходе от кислородсодержащих соединений к фторпроизводным.

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (грант МД-5906.2008.3) и научных школ (грант НШ-363.2008.3).

Реакции замещенных 2-формилбензойных кислот с N,O- и N,N-бинуклеофилами

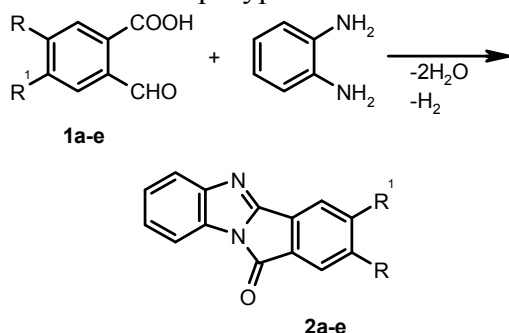
Громачевская Е.В., Пилипенко А.С., Крапивин Г.Д.

НИИ ХГС Кубанского государственного технологического университета, ул. Московская, д.2
Краснодар, 350072, Россия; e-mail: voi2006@rambler.ru

Известно, что 2-формилбензойные кислоты (ФБК) **1**, являющиеся хорошими билдинг-блоками в синтезе гетероциклических соединений, с замещёнными 2-(1-аминоалкил)фенолами и 2-аминофенилкарбинолами образуют изомерные изоиндолобензоксазины [1].

В настоящем сообщении показана возможность получения тетрациклических гетеросистем, содержащих изоиндолон-ный фрагмент, взаимодействием ФБК **1a-e** с антралиновой кислотой и фенилендиамин.

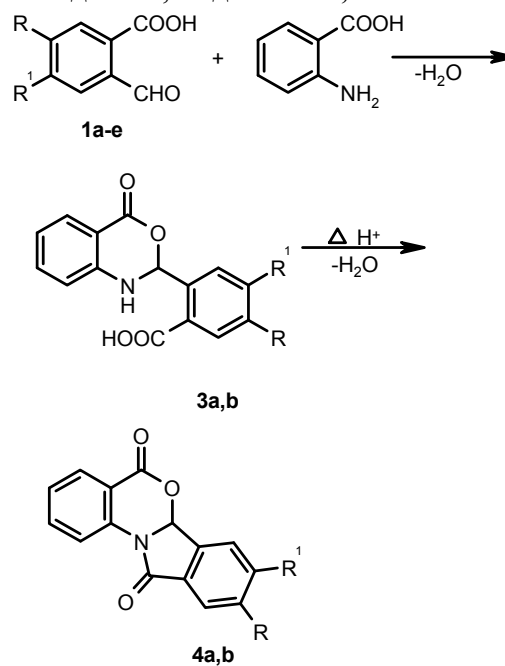
Синтез замещённых бензо[4,5]имидазо[2,1-a]изоиндоло-11-онов **2a-e** осуществляется взаимодействием исходных соединений в уксусной кислоте при комнатной температуре.



a R=NO₂, R¹=H; **b** R=Cl, R¹=H; **c** R=R¹=H; **d** R=H, R¹=Br; **e** R=R¹=OCH₃

В аналогичных условиях реакция формилбензойных кислот **1a,b** с антралиновой кислотой приводит к образованию 2-[2-карбокси-4-нитро(хлор)фенил]-1,2-дигидро-3,1-бензоксазин-4-онов **3a,b**.

Гетероциклизацией последних в полифосфорной кислоте получают соответствующие дигидро[4,5][1,3]оксазино[2,3-a]изоиндоло-5,11-дионы **4a,b**.



a R=NO₂, R¹=H; **b** R=Cl, R¹=H.

Литература

1. А.С. Пилипенко, С.А. Поделякин, А.А. Гаврилов, Е.В. Громачевская, А.В. Бутин, Тез.докл. Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста, Москва, 269, (2005).

Новые супрамолекулярные системы на основе координационных соединений порфиринов

Гусева Л.Ж.^{1,2}, Пуховская С.Г.¹, Голубчиков О.А.¹

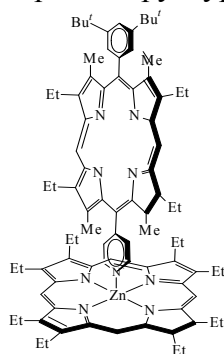
¹ ГОУВПО «Ивановский государственный химико-технологический, пр. Ф. Энгельса, д.7
Иваново, 153000, Россия e-mail: lgg@isuct.ru

² УРАН Институт химии растворов РАН, ул. Академическая, д. 1, Иваново, 153000, Россия

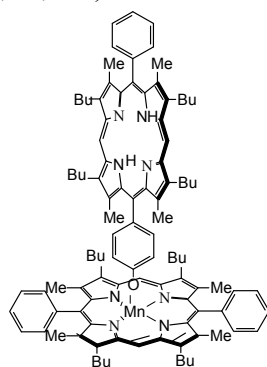
Данная работа посвящена исследованию новых супрамолекулярных систем на основе координационных соединений порфиринов.

Координационная химия металлопорфиринов открывает большие возможности для конструирования новых супрамолекулярных систем, которые могут быть использованы для создания принципиально новых материалов.

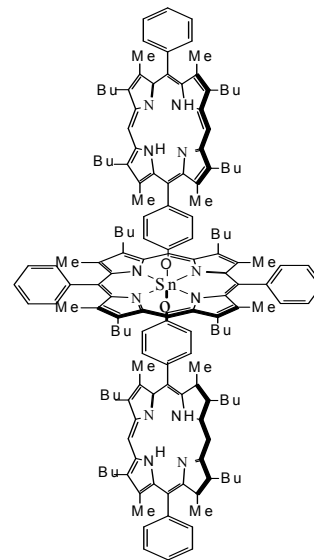
В основе самоорганизации нековалентно связанных порфириновых ансамблей лежит координационное взаимодействие порфиринов содержащих электронодонорные группы на периферии макроцикла с координационно ненасыщенными металлопорфиринами. Спектрофотометрическое изучение термодинамики процессов экстраординации азот и кислород - содержащих органических оснований в инертных растворителях (хлороформ, бензол) Zn(II), Mn(III) и Sn(IV) комплексами порфиринов позволило определить условия существования устойчивых супрамолекулярных структур (I, II, III) на их основе.



I



II



III

Полученные соединения выделены аналитической ТСХ и охарактеризованы спектральными методами ¹H ЯМР и ЭСП. Молекулярные ансамбли устойчивы во времени и разрушаются при добавлении конкурирующих оснований (пиридина, пиперидина).

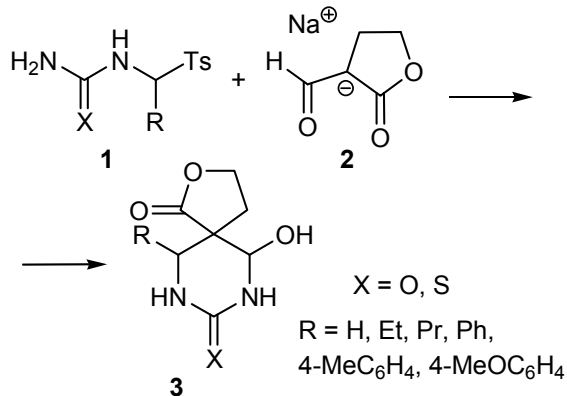
В настоящей работе исследована температурная и концентрационная зависимость ЭСП димеров (I,II) и тримера(III), оценена константа устойчивости. Полученные димеры и тример могут служить основой для построения более сложных супрамолекулярных систем.

(Тио)уреидоалкилирование натриевого енолята 2-формил-γ-бутиролактона

Давуди М.М., Шуталев А.Д.

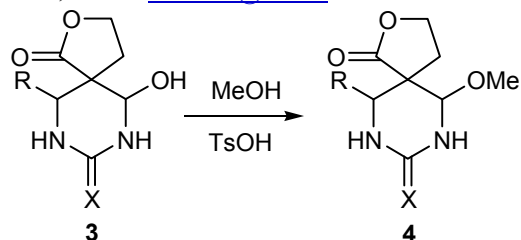
*Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В.Ломоносова
пр. Вернадского, д.86, Москва, 119571, Россия, e-mail shutalev@orc.ru*

Недавно мы разработали общий способ получения эфиров 2-оксо- и 2-тиоксо-4-гидрогексагидропиримидин-5-карбоновых кислот из легко доступных *N*-(1-тозилалкил)-(тио)мочевин (**1**) и енолятов ациклических β-оксоэфиров. С целью дальнейшего выяснения синтетических возможностей этого способа получения пиримидинов представляло интерес изучить реакцию соединений **1** с енолятами циклических β-оксоэфиров, в частности с натриевым енолятом 2-формил-γ-бутиролактона (**2**).

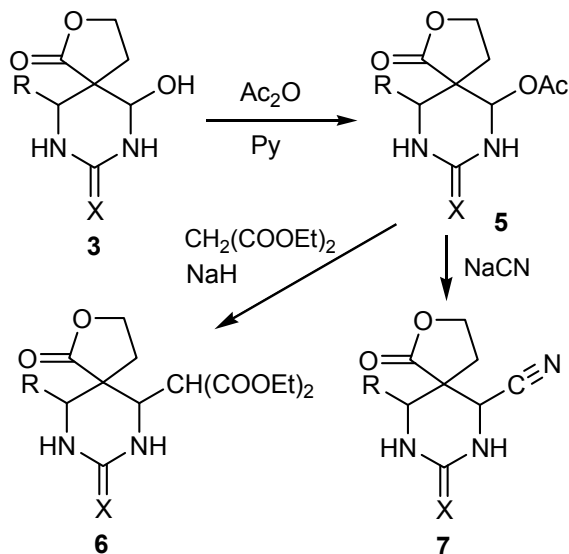


Мы нашли, что **1** легко реагируют с **2** в ацетонитриле при комнатной температуре с образованием продуктов замещения тозилальной группы, которые самопроизвольно подвергаются гетероциклизации с образованием неизвестных ранее 6-гидрокси-8-тиоксо(или 8-оксо)-2-окса-7,9-диазаспиро[4.5]декан-1-онов (**3**).

Благодаря наличию в соединениях **3** ряда активных и взаимосвязанных функциональных групп, они являются многоцелевыми предшественниками в синтезах различных спироциклических гексагидропиримидин-2-тионов(онов). Так, при кипячении соединений **3** в метаноле в присутствии *n*-толуол-сульфокислоты гидроксильная группа в **3** легко замещается на метоксигруппу с образованием соединений **4**.



Для замещения гидроксильной группы в **3** на цианогруппу или остаток малонового эфира мы предварительно превратили соединения **3** в соответствующие ацетоксипроизводные **5** реакцией с уксусным ангидридом в пиридине. Нами показано, что соединения **5** легко реагирует с цианидом натрия или натриймалоновым эфиром в ацетонитриле с образованием продуктов замещения ацетоксигруппы, а именно соединений **7** и **6**.



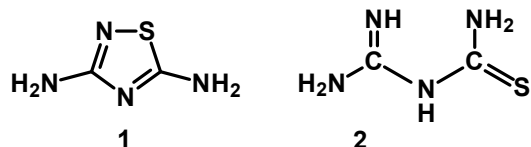
Изучены стереохимические особенности проведенных реакций, определены предпочтительные конформации молекул полученных соединений.

Способ получения 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола и моделирование механизма его образования

Данилова Е.А., Меленчук Т.В., Воронцова А.А., Исляйкин М.К.

Ивановский государственный химико-технологический университет, пр. Ф.Энгельса, д.7
Иваново, 153000, Россия, e-mail: helendaniilova@mail.ru

3,5-Диамино-1,2,4-тиадиазол (**1**) и полупродукт, из которого он получается, 2-имино-4-тиобиурет (**2**), находят применение в качестве лекарственных препаратов «Амтизол» и «Гутимин» соответственно.



3,5-Диамино-1,2,4-тиадиазол является хорошо известным стимулятором кишечных сокращений (перистальтики) и экспериментально использовался для клинической обработки при перитоните [1].

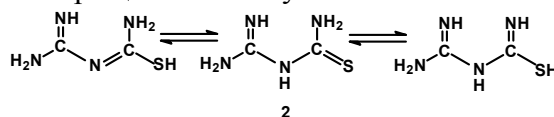
Определенные положительные результаты были достигнуты при использовании 2-имино-4-тиобиурета, как иммуностимулятора и ингибитора деления опухолевых клеток [2, 3]. Некоторые производные 2-имино-4-тиобиурета проявляют радиопротекторные свойства [4].

Соединения **1** и **2** синтетически труднодоступны, а при получении 2-имино-4-тиобиурета используется токсичный сероводород.

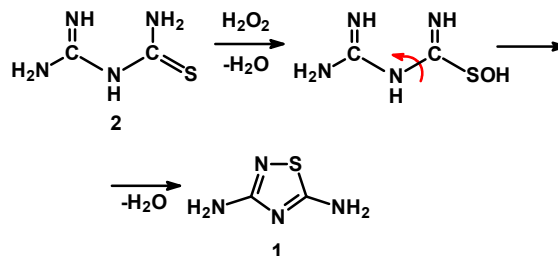
Поэтому целью настоящих исследований явилась разработка новых и усовершенствование известных способов синтеза соединений **1** и **2**, позволивших исключить применение токсичного сероводорода, сократить продолжительность эксперимента, повысить выход и качество продуктов [5].

В виду того, что механизм образования 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола в литературе освещен не достаточно полно, нами методом DFT с использованием

гибридного функционала B3LYP с базисным набором 6-31G(d, p) изучены особенности строения **1** и **2**, таутомерные превращения и свободное внутреннее вращение молекулы **2**.



Найдены критические точки поверхности потенциальной энергии превращения **2** в **1**.



На основании проведенных исследований предложен вероятный механизм образования 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола.

Литература

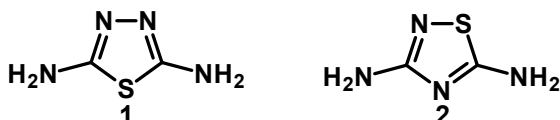
1. Тимофеев Н.Н., Фролов С.Ф., Житнюк Р.И. *Вестник хир. им. И. И. Грекова*, 115, 39-43 (1975).
2. Vertesi C. *Med. Hypotheses*, 40, 335-341 (1993).
3. Gergely P., Lang I., Gonzalez-Cabello R., Feher J., *Tokai J. Exp. Clin. Med.*, 11, 207-213 (1986).
4. Wainson A.A., Uriupov O.I. *Radiobiologi*, 26, 329-333 (1986).
5. Данилова, Е.А., Исляйкин, М.К., Меленчук Т.В., Судьина Е.Н. Выдача положительного решения 28.08.08. № 2007118789 / 04 (020475).

Новые способы получения аминозамещенных 1,3,4- и 1,2,4-тиадиазолов

Данилова Е.А., Меленчук Т.В., Мелехонина Е.Е., Исляйкин М.К.

Ивановский государственный химико-технологический университет, пр. Ф.Энгельса, д.7
Иваново, 153000, Россия e-mail: helendaniilova@mail.ru

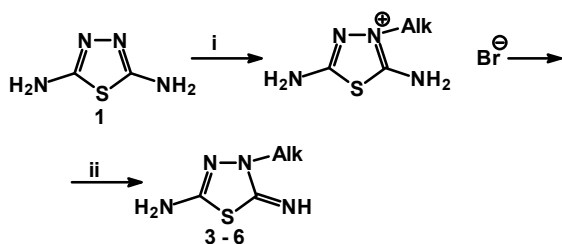
Авторами усовершенствованы методики синтеза 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазола **1** [1] и 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола **2** [2], позволяющие сократить продолжительность синтеза и увеличить выход целевого продукта [3, 4].



Одновременно был предложен новый метод синтеза 2-имино-4-тиобиурета [5], являющегося исходным продуктом в синтезе 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола **2**.

Разработанный способ позволяет сократить процедуру получения целевого продукта с нескольких суток до 6 часов, а также исключить применение токсичного газа – сероводорода.

В настоящее время модификации тиадиазольных соединений уделяется много внимания, что связано с использованием их в качестве прекурсоров для синтетических красителей и лекарственных препаратов [6, 7].



Alk = -C₅H₁₁ (**3**), -C₁₀H₂₁ (**4**), -C₁₂H₂₅ (**5**); -C₁₅H₃₁ (**6**);
i – AlkBr, MeOH, 24 час, кип. ii – NH₃ водн.

Нами разработана методика синтеза 5-амино-2-имино-3-алкил-1,3,4-тиадиазолинов (**3-6**).

Все синтезированные соединения подвергались комплексной очистке, включающей промывку растворителями, колоночную хроматографию и экстракцию. Их строение доказано на основании данных электронной, ИК-, ¹H- и масс-спектрологии, элементного анализа.

Впервые смоделировано образование 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола из 2-имино-4-тиобиурета с применением методов квантовой химии. Расчеты выполнены с полной оптимизацией геометрических параметров методом DFT с использованием гибридного потенциала B3LYP в базе 6-31G(d, p).

Синтезированные нами соединения **1-6** были использованы в синтезе макрогетероциклических соединений.

Литература

1. Fromm E., *Ann. der Chemie*, 433, 1 (1923).
2. Kurzer F., *J. Chem. Soc.*, 1, (1955).
3. Данилова, Е.А., Исляйкин, М.К., Колесников Н.А., Меленчук Т.В. Патент РФ № 2313523. Б.И. № 36 от 27.12.07.
4. Данилова, Е.А., Исляйкин, М.К., Меленчук Т.В., Судьина Е.Н. Патент РФ Выдача положительного решения от 28.08.08.
5. Меленчук Т.В., Коновалова Е.А., Данилова Е.А., Исляйкин М.К., *Изв. вузов. Химия и хим. технол.*, 51, 125 (2008).
6. Castro A., Castaño T., Encinas A., Porcal W., Gil C., *Bioorganic and Medical Chemistry*, 14, 1644 (2005).
7. Ullmann F., Engi G., Patent 4500715 (United States). (1985).

Реакции индолов и индол-3-карбальдегидов с хлорсульфонилизотиоцианатом

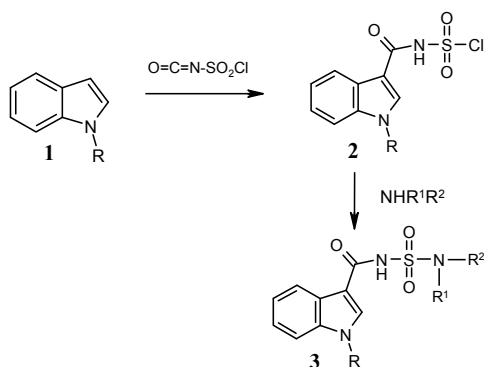
Денькина С.В., Суздалев К.Ф.

НИИ физической и органической химии Ростовского государственного университета
344090, Ростов-на-Дону, просп. Стачки 194/2
E-mail: sofia1984@inbox.ru

Реакция индолов с хлорсульфонилизотиоцианатом позволяет получать соединения, содержащие

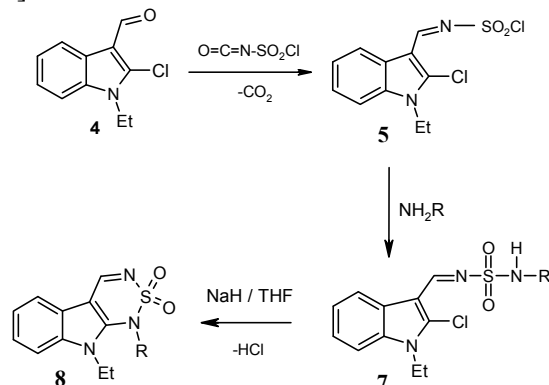
N-SO₂-N фрагмент, который встречается в некоторых биологически активных веществах [1,2].

Индолы **1**, реагируя с хлорсульфонилизотиоцианатом, образуют индол-3-илкарбонилсульфамоил хлориды **2**, которые при взаимодействии с первичными и вторичными аминами дают сульфонамиды **3**. В результате получена комбинаторная библиотека таких соединений, содержащих остатки ароматических, алифатических и гетероциклических аминов:



При взаимодействии хлорсульфонилизотиоцианата с индол-3-карбальдегидом **4** получается сульфохлорид **5**. Соединение **5** в реакции с ароматическими аминами образует

сульфонамиды **7**. Последние под действием гидрида натрия в тетрагидрофуране дают производные новой гетероциклической системы - [1,2,6]тиадиазино[3,4-*b*]индола **8**.



Таким образом, разработан метод синтеза реакционноспособных сульфохлоридов индольного ряда двух типов - **2** и **5**, способных в реакциях с аминами образовывать сульфонамиды **3** и аминоксульфонилимины **7**.

Строение полученных соединений доказаны методами ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии.

Литература

1. A. Martinez, A. Castro, C. Gil et al. // J. Med. Chem. 2000, v. 43, No 4, p. 683.
2. A.I. Esteban, E. De Cleroq, A. Martinez, // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, v 8, No 4, p.683.

Новые способы гетероциклизации на основе 2-фенацил-1H-бензимидазолов и их структурных аналогов

Дзвинчук И.Б., Лозинский М.О.

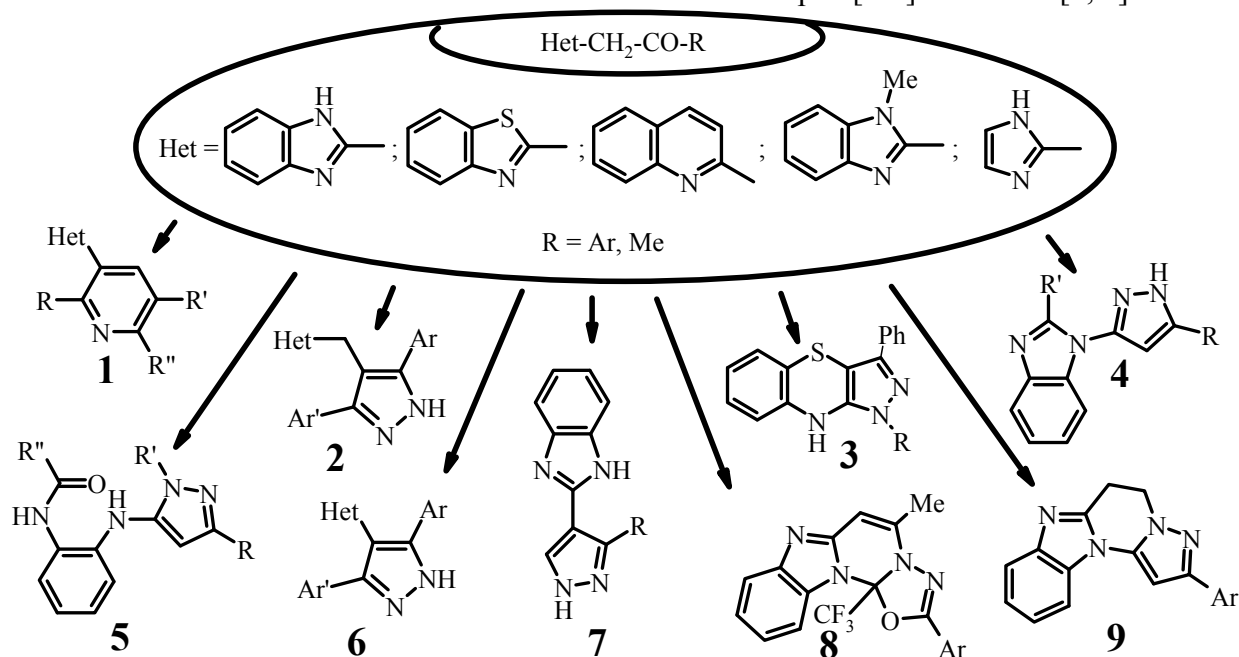
Институт органической химии НАН Украины
02660 Киев-94, ул. Мурманская, 5. E-mail: Rostov@bpci.kiev.ua

Еще недавно малоизвестные 2-фенацил-1H-бензимидазолы в результате наших исследований стали доступными и нашли применение в качестве эффективных динуклеофильных, диэлектрофильных или электрофило-нуклеофильных реагентов в разнообразных гетероциклизациях.

С учетом тривиальности обычных нуклеофильно-электрофильных циклизаций более привлекательными являются превращения, которые трудно спланировать заранее из-за отсутствия прямых аналогий в современных знаниях. Такого рода чисто экспериментальные находки мы собрали, изучили, а также распространили и на некоторые структурные аналоги 2-фенацил-бензимидазолов, в частности, 2-азагетарил-метилкетоны.

Именно таким образом выявлена *n*-(диметиламино)бензальдегидная модификация реакции Ганча, которая в одну стадию дает пиридины 1, в том числе конденсированные с другими циклами. Синтез соединений 2-5 осуществлен на основе рециклизаций, которые отличаются от известных типов перестройкой C-C связей, двойной гетероциклизацией или же иницируются ацилирующими реагентами. Для синтеза соединений 6 и 7 предложены новые способы образования пиразольного цикла. Также разработаны и циклоконденсации с двойной гетероциклизацией, которые приводят к новым полигетероциклическим системам 8 и 9.

Детали вышеупомянутых реакций описаны в обзорах [1-4] и статьях [5, 6].



[1] Журн. орг. та фарм. хімії, 2003, 1, 1-2, 13-23. [2] Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие гетероциклы (Под ред. В. Г. Карцева), Москва, ICSPF PRESS, 2006, 1, 275-280. [3] Там же, 2006, 1, 281-287. [4] Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Хинолины: Химия и биологическая активность (Под ред. В. Г. Карцева), Москва, ICSPF PRESS, 2007, 6, 64-78. [5] ХГС, 2006, 522-527. [6] ХГС, 2008, 853-861.

Гетероциклические азокомпоненты в синтезе новых пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов

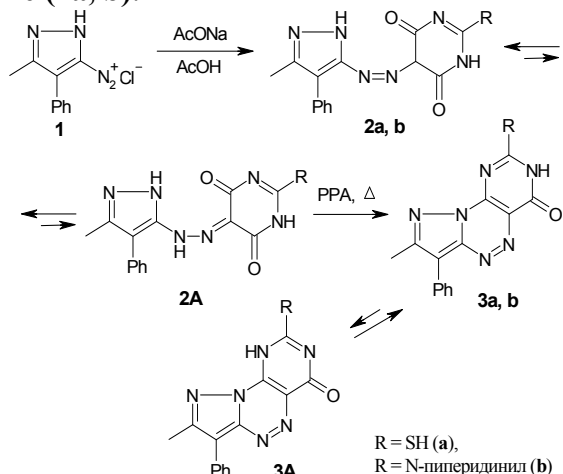
Диденко В.В., Леденёва И.В., Шихалиев Х.С.

Воронежский государственный университет, Университетская пл., д.1
Воронеж, 394006, Россия, e-mail: snowby@yandex.ru

Пиразол-3(5)-дiazониевые соли являются перспективными строительными блоками. Их реакции с алифатическими и алициклическими метиленактивными соединениями всесторонне изучены [1-3] и лежат в основе классического способа синтеза пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов – структурных аналогов пуриновых оснований.

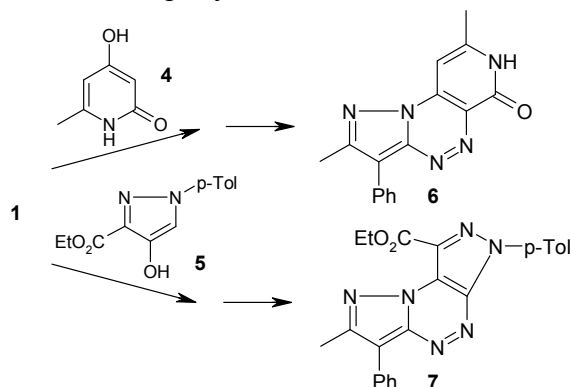
Вместе с тем, в литературе отсутствуют работы по применению в качестве азокомпоненты гетероциклов, несмотря на их многообразие и значительный синтетический потенциал. Это побудило нас изучить возможность получения неизвестных ранее конденсированных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов на основе некоторых CH/CH_2 -активных гетероциклических систем.

Сочетание соли diaзония (1) с тиобарбитуровой кислотой, а также 2-(N-пиридинил)-4,6-пиримидиндионом в присутствии ацетата натрия протекает с образованием линейных продуктов яркой окраски с высокими выходами. Согласно данным ЯМР ^1H -спектроскопии они существуют в азо-таутомерной форме (2a, b).



Циклизация азопиразолов при нагревании в полифосфорной кислоте приводит к соответствующим пиразоло[5,1-с]пиримидо-[4,5-е][1,2,4]триазин-4-онам (3a, b). Данные анализов свидетельствуют о наличии двух таутомерных форм (3) и (3A) с преобладанием, предположительно, первой.

Реакция азосоставляющей с соединениями (4) и (5) может использоваться для успешного синтеза производных пиразоло[5,1-с]-пиримидо[4,3-е][1,2,4]триазин-6-онов (6) и дипиразоло[5,1-с:4,3-е][1,2,4]триазинов (7) соответственно. Причём, промежуточно образующиеся азосоединения при попытке очистки самопроизвольно циклизуются в конечные продукты



Структура полученных соединений подтверждена методом ЯМР ^1H -спектроскопии и элементарным анализом.

Литература

1. Partridge M.W., Stevens M.F.G., *J. Chem. Soc. (C)*, 1127 (1966).
2. Elnagdi M.H., Elmoghayar M.R.H., *J. Heterocycl. Chem.*, 227 (1977).
3. Диденко В.В. и др, *Вестник ВГУ. Сер. Химия, Биология, Фармация*, № 2, 24 (2007).

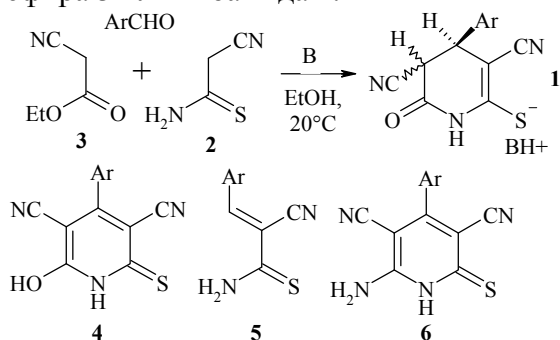
Цианоацетилпиразол как новый метиленактивный компонент в синтезе пиридинов по ганчу

Доценко В.В.¹, Кривоколыско С.Г.¹, Литвинов В.П.²

¹Лаборатория «ХимЭкс», Восточноукраинский национальный университет им. В. Даля, кв. Молодежный 20-А, 91034 Луганск. E-mail: Victor.Dotsenko@bigmir.net

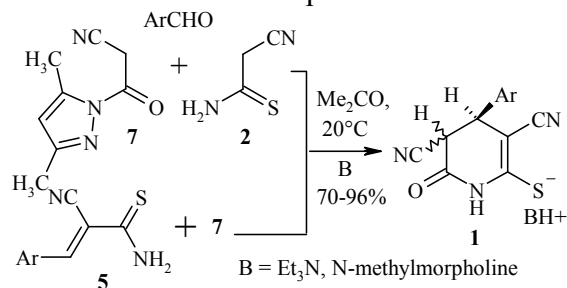
²Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Ленинский просп., 47
117913 Москва, Российская Федерация

В течение последних лет наша лаборатория занимается изучением реакции аминотетирования 2-меркаптопиридинов и родственных субстратов, приводящей к получению производных 1,3,5-тиадиазина, 1,3,5-триазина и 3,7-диазаби-цикло[3.3.1]-нонана (биспидина). Последние проявляют широкий спектр биологического действия и являются перспективными хелатирующими агентами. Удобным способом получения биспидинов является аминотетирование пиридиновых субстратов в положении С(3), С(5). С целью получения новых серосодержащих биспидинов возникла необходимость разработки оптимизированного метода синтеза пиридин-2-тиолатов **1**. Тиолаты **1** ранее были получены по модифицированной процедуре Ганча из цианотиоацетамида **2**, цианоацетата **3** и альдегида, либо с использованием арилиденпроизводных эфира **3** или тиоамида **2**.



Однако, такой подход обладает рядом существенных недостатков. Выходы тиолатов **1** составляют 60-70%, однако часто колеблются по неясным причинам и в целом синтез отличается плохой воспроизводимостью. Во-вторых, в реакцию может быть введено ограниченное число альдегидов, поскольку стабильность

гидрированной системы сильно зависит от заместителя в пол. 4, и во многих случаях конечными продуктами являются пиридины **4**. При использовании 2-циано-циннаматов как исходных реагентов иногда наблюдается образование тиоамидов **5**, и достаточно часто реакция осложняется побочным образованием тионов **6**. Мы обнаружили, что в данной реакции эфир **3** может быть с успехом заменен цианоацетилпиразолом **7**. Пиразол **7** известен как цианоацетилирующий агент, но как метиленактивное соединение используется впервые. Преимущества соединения **7** над эфиром **3** очевидны: реакция протекает в мягких условиях в течение нескольких минут, выходы солей **1** приближаются к количественным. Кроме того, данный метод позволяет получить гидрированные тиолаты **1** с практически любым заместителем в положении 4, даже в случае тех, что благоприятствуют окислению. Легко окисляемые тиолаты образуются с высокими выходами, однако при выдерживании в растворе постепенно окисляются до тионов **4**. Как и в случае эфира **3**, тиолаты **1** представляют собой смеси диастереомеров в соотношении, близком к 1 : 1. Для получения **1** смесь **7**, **2** и альдегида (или смеси **5** и **7**) в ацетоне обрабатывают основанием при 20 °С:



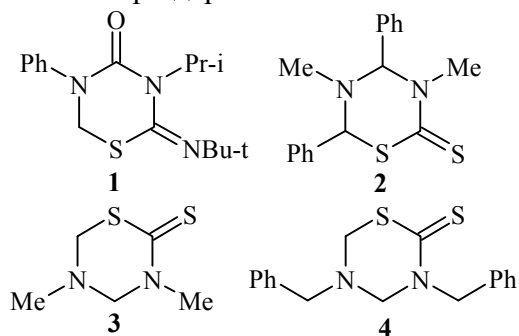
Новые подходы к синтезу производных пиримидо[4,3-В][1,3,5]тиадиазина

Доценко В.В.¹, Фролов К.¹, Кривоколыско С.Г.¹, Литвинов В.П.²

¹Лаборатория «ХимЭкс», Восточноукраинский национальный университет им. В. Даля, кв. Молодежный 20-А, 91034 Луганск. E-mail: Victor_Dotsenko@bigmir.net

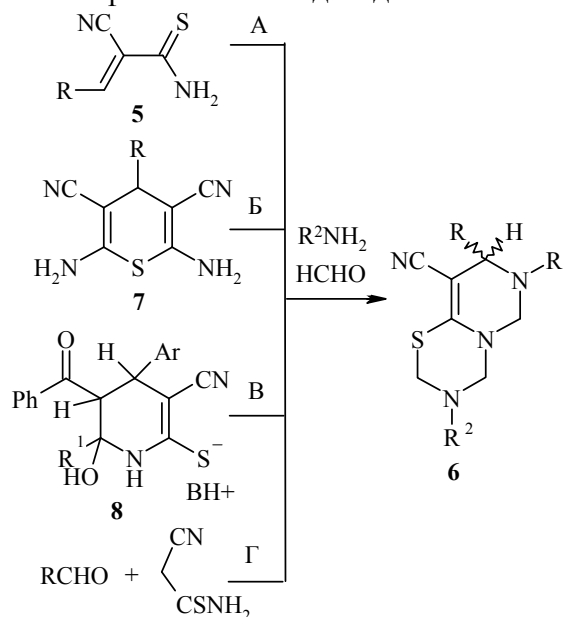
²Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Ленинский просп., 47
117913 Москва, Российская Федерация

Со времен Юстуса Либиха, получившего в 1844 году первые производные 1,3,5-тиадиазина, химия этой гетероциклической системы шагнула далеко вперед. Немалую роль в этом сыграл практический потенциал многих производных тиадиазина. Так, широко известен препарат «бупрофезин» **1**, являющийся активным ингибитором синтеза хитина насекомых. «Дазомет» (тиазон, карботиальдин) **2** является активным инсектицидом, фунгицидом и нематоцидом. Другое производное 1,3,5-тиадиазина, NIP-200 **3** – проявляет гиполипидемические свойства за счет активации конверсии холестерина в желчные кислоты. Известен «дибензтион» **4**, применяемый при дерматомикозах.



Известна масса тиадиазинов с антибактериальным, противовирусным, фунгицидным и фунгистатическим действием, туберкулостатики и др. Одним из наиболее эффективных методов построения 1,3,5-тиадиазиновой системы является амина-метилирование 1,3-S,N-бинуклеофилов – тиамидов, тиюреидов, 2-меркаптоазолов и -азинов. Нами ранее было показано, что 2-цианоакрилтиоамиды **5** в условиях реакции Манниха подвергаются каскадному аминотетилированию с образованием пиримидо[4,3-*b*][1,3,5]тиадиазинов **6**

(способ А). Продолжая работы в этом направлении, мы обнаружили, что соединения **6** получаются при аминотетилировании тиопиранов **7** (способ Б). Очевидно, здесь имеет место *ретро*-реакция Михаэля с высвобождением тиа-амидов **5**. Однако, метод имеет свои преимущества – таким способом могут быть получены 8-алкильные производные **6**, недоступные по методу А ввиду отсутствия удобных способов получения 3-алкилтиоакриламидов **5** (R = алкил). Также найдено, что общим результатом аминотетилирования пиридин-2-тиолатов **8** является рециклизация в тиадиазины **6** (способ В). Способ В не имеет препаративного интереса ввиду низких выходов продуктов **6** (3-28%), тогда как оптимальным оказался поликомпонентный метод Г, основанный на последовательной конденсации альдегида, циано-тиоацетамида, амина и HCHO. В этом случае в реакцию были успешно введены алифатические альдегиды.



Круговые миграции фталимидо группы в системе циклогептатриена

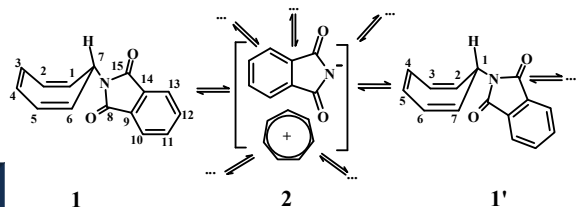
Душенко Г.А., Михайлов И.Е.

Южный научный центр Российской Академии наук, ул. Чехова, д. 41
Ростов-на-Дону, 344006, Россия e-mail:mikhail@ipoc.rsu.ru

Замещенные фталимиды играют важную роль в фотофизических процессах, супрамолекулярной химии, могут выступать как биологически активные вещества.

Реакция борфторида тропилия с фталимидом калия в ацетонитриле приводит к N-(циклогепта-1,3,5-триен-7-ил)фталимиду **1**, строение которого в растворе и в кристаллическом состоянии подтверждено данными ИК и ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии. Ваннообразная структура соединения **1** с расположением фталимидо группы в квази-экваториальной позиции подтверждается величинами констант спин-спинового взаимодействия $^3J(\text{H}_1\text{H}_7) = 5.10$ Гц и $^4J(\text{H}_2\text{H}_7) = 1.66$ Гц в спектре ЯМР ^1H .

В спектрах ЯМР ^1H (80 МГц, 300 МГц) соединения **1** в дейтеронитробензоле при повышении температуры раствора до $+140^\circ\text{C}$ начинает наблюдаться синхронное обратимое уширение и при $+200^\circ\text{C}$ [ЯМР ^1H (80МГц)] коалесценция индикаторных сигналов циклогептатриенильных протонов H_7 , H_1, H_6 , H_2, H_5 и H_3, H_4 . Подобное синхронное обратимое уширение в вышеуказанном температурном интервале наблюдается и для сигналов ядер ^{13}C в соответствующих позициях семичленного кольца в динамическом спектре ЯМР ^{13}C раствора соединения **1**.



Такое спектральное поведение свидетельствует о наличии карусельных перегруппировок фталимидо группы по периметру циклогептатриенового кольца,

происходящих по механизму диссоциации-рекомбинации с промежуточным образованием тесной ионной пары: тропилий катион - фталимид анион **2**.

Альтернативные механизмы для миграций фталимидо группы: 1,5-, 1,7- и 3,3-сигматропные сдвиги, а также дополнительные динамические процессы, типичные для циклогептатриеновых производных (инверсия семичленного кольца и валентная таутомеризация циклогептатриен-норкарадиен) приводили бы к несимметричному усреднению индикаторных сигналов в спектрах динамического ЯМР.

Преимущественный механизм диссоциации-рекомбинации для миграций фталимидо группы подтверждается также 2D (EXSY) ЯМР ^1H спектром соединения **1**, который обнаруживает наличие обменных кросс-пиков между всеми парами сигналов семичленного кольца при температуре $+160^\circ\text{C}$. Скорость наблюдаемого динамического процесса не зависит от концентрации раствора в пределах концентраций $c=0.007-0.2$ моль/л. Из анализа формы линий протонных и углеродных сигналов циклогептатриенового кольца получены активационные параметры вырожденных миграций фталимидо группы по периметру циклогептатриенового кольца: $\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$, $\Delta G^\ddagger_{180\text{C}} = 25.1$ ккал/моль, $k_{180\text{C}} = 9.4 \text{ c}^{-1}$.

Рассчитанная величина активационного барьера перегруппировки в соответствие с диссоциативным механизмом (DFT, B3LYP/6-31G**, PCM, нитрометан, $\Delta E^\ddagger = 26.2$ ккал/моль) хорошо согласуется с данными эксперимента.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки (проекты РНП 2.2.1.1.2348, 2.1.1.2371) и РФФИ (грант № 09-03-00268).

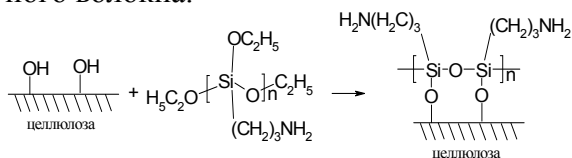
Иммобилизация на поверхность волокон тетрапиррольных макрогетероциклических соединений

Егорова Г.С.*, Васнёв В.А.*, Измаилов Б.А.*, Родловская Е.Н.***, Сафонов В.В.*, Ямбулатова О.В.***

*Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный текстильный университет имени А.Н. Косыгина», ул. Малая Калужская, д. 1 г. Москва, ГСП-1, 119071, Россия, e-mail: e.s.gala@mail.ru

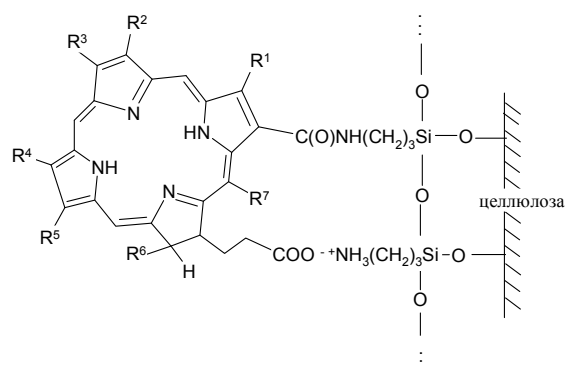
**Учреждение Российской академии наук «Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН», ул. Вавилова, д. 28, Москва, ГСП-1, 119991, Россия e-mail: rodlovskaya@mail.ru

Разработан метод иммобилизации на поверхность текстильных волокон хромофорного производного хлорофилла – феофорбида в две стадии. На первой стадии на поверхности волокна формируют органосилоксановое полимерное покрытие, обработкой волокна олиго-(3-аминопропил)этоксисилоксаном, которое ковалентно закрепляется при реакциях этоксильных групп олигомера функциональными группами полимерного волокна.



На второй стадии поверхность органосилоксанового покрытия модифицируют феофорбидом, который ковалентно закрепляется при реакциях циклопентенового кольца и карбоксильной

группы с аминопиррольными группами покрытия, давая волокна следующего строения:



Ацетатные волокна, обработанные таким способом, приобретают цвет хаки и гидрофобные свойства. Последующая обработка волокон в течение 1 мин. водным раствором диацетата меди позволяет получать волокна с интенсивной салатовой окраской.

Циклоприсоединение производных α,β -непредельных кислот к 1-фурил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинам

Ершова Ю.Д.,^{a)} Зайцев В.П.,^{a)} Мерцалов Д.Ф.,^{a)} Соколова Е.А.,^{a)} Курбанов А.В.,^{b)} Магерамов А.М.^{b)}

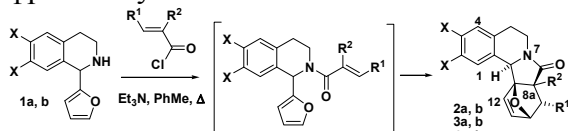
^{a)} Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, д.6

Москва, 117198, Россия, e-mail: yulershova@gmail.com, vzaitsev@sci.pfu.edu.ru

^{b)} Бакинский Государственный университет, ул. Халилова, д.23, Баку, AZ-1148, Азербайджан

Ранее нами был осуществлен синтез 1-фурилтетрагидроизохинолинов **1a,b** по реакции Бишлера-Напиральского [1]. В связи с наличием в их молекуле фуффуриламидного фрагмента представилось интересным изучить реакции циклоприсоединения с производными α,β -непредельных кислот, такими как метакрилоилхлорид, кротонилхлорид, циннамоилхлорид, а также ацетилендикарбоновым эфиром (АДКЭ) и метилпропиолатом.

Как и ожидалось [2], в случае хлорангидридов взаимодействие протекает через первоначальное ацилирование атома азота с последующим экзоциклоприсоединением по фурановому фрагменту.



Адду́кты Дильса-Альдера **2-4** были выделены в виде индивидуальных изомеров с выходами от умеренных до средних (таблица 1), что свидетельствует о высокой стереоселективности реакции.

Заместитель R^2 (Me-8a) в соединениях **2** имеет *эндо*-ориентацию, что подтверждается большим значением ЯЭО с протоном 12b $\eta_{H-12b}\{Me-8a\} > 10\%$.

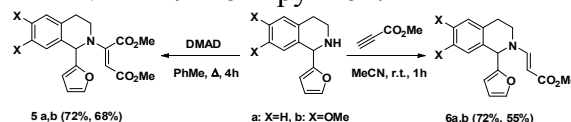
В целом циклоприсоединение с кротонилхлоридом и метакрилоилхлоридом происходит труднее, чем с циннамоилхлоридом. Вероятно, это объясняется электронодонорным эффектом метильной группы в диенофильном фрагменте, который, как известно, затрудняет протекание реакции Дильса-Альдера.

Таблица 1. Синтез изоиндоло [1,2-*a*]изохинолинов **2-4**.

№	X	R ¹	R ²	Продукт	Выход (%)
1	H	H	Me	2a	77
2	OMe	H	Me	2b	56
3	H	Me	H	3a	19
4	OMe	Me	H	3b	23
5	H	Ph	H	4a	78
6	OMe	Ph	H	4b	60

Предполагалось, что взаимодействие тетрагидроизохинолинов **1** с АДКЭ и метилпропиолатом будет протекать через первоначальное алкилирование атома азота с образованием *N*-винилпроизводного, которое в дальнейшем дало бы аддукт [4+2] циклоприсоединения со второй молекулой АДКЭ [3].

Однако фактически реализуется только первая стадия, по-видимому, вследствие стерических затруднений, создаваемых *N*-винильной группой.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 07-03-00083

Литература

1. Fedor I. Zubkov, Julia D. Ershova и др. *Tetrahedron*, **2009**, 65, в печати.
2. F. I. Zubkov, V. P. Zaytsev, E. V. Nikitina, N. M. Mikhaylova, G. G. Alexandrov, R. S. Borisov, A. V. Varlamov. *Chem. Heterocycl. Compd.* (Engl. transl.), **2005**, 41, 303-304.
3. Ф. И. Зубков, В. П. Зайцев, А. А. Орлова, А. С. Перегудов, Н. М. Михайлова, А. В. Варламов, *ЖОрХ*, **2007**, 43, 1207-1212.

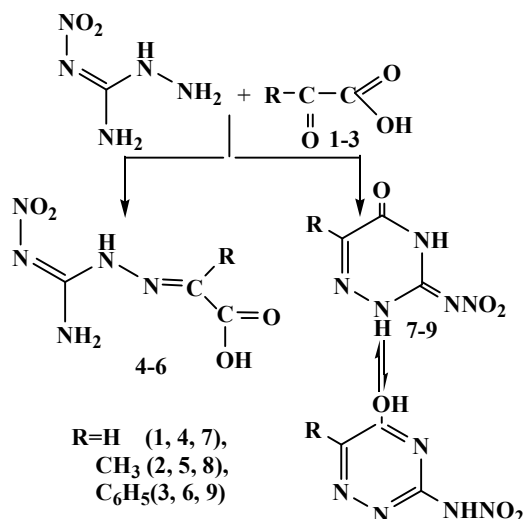
Синтез замещенных нитроаминосодержащих 1,2,4-триазин-5-онов

Ефимова Т.П., Тихомиров Р.А., Новикова Т.А., Берестовицкая В.М.

Российский государственный педагогический университет имени А.И.Герцена
Россия, 191186, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, 48, e-mail: kohrgpu@yandex.ru.

Взаимодействие α -кетокрбонновых кислот с N,N-бинуклеофилами (семикарбазидом, тиосемикарбазидом и аминогуанидином) является удобным способом синтеза замещенных 1,2,4-триазин-5-онов [1-3], привлекающих внимание исследователей высокой биологической активностью, а также возможностью их использования в качестве антиоксидантов и стабилизаторов для полимеров [4].

Нами изучены реакции 1-амино-2-нитрогуанидина с α -кетокрбонновыми кислотами (1-3); реагенты успешно взаимодействуют в отсутствие катализатора и в условиях щелочного катализа. В первом случае получены открытоцепные нитроформамидилгидразоны (4-6) с выходами до 97%. Соединение (6) по данным спектроскопии ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) существует в виде двух син- и анти-изомеров (наблюдается удвоение сигналов протонов NH_2 , NH и C_6H_5 -групп).



Во втором случае две стадии процесса протекают однореакторно: сначала идет конденсация с образованием нитроформамидилгидразонов, которые затем в присутствии эквимольного количества гидрокарбоната натрия циклизуются с образованием ранее не известных нитроаминосодержащих 1,2,4-триазин-5-онов (7-9) (выходы до 80%). Сопоставление ИК-спектров 3-нитроамино-6-метил-1,2,4-триазин-5-она (8) с данными, приведенными в литературе [5] для 3-амино-6-метил-1,2,4-триазин-5-она, указывает на проявление исследуемым соединением лактам-лактимной и амина-иминной таутомерии. В ИК спектре соединения (8) в твердой фазе (таблетки KBr) присутствуют интенсивные полосы при 3595 и 1620 cm^{-1} , принадлежащие гидроксильной и карбонильной группам, а также уширенная полоса при 3430 cm^{-1} и интенсивные полосы 1520, 1240 и 1426, 1310 cm^{-1} , характерные для нитроамино- и нитроиминогрупп соответственно.

Литература

1. Tissler M., Urbanski L. *J. Org. Chem.*, 98, 2, 770 (1960).
2. Хамаев В.Х., Мазитова А.К., Данилов В.А., Ханнанов Р.Н. *ЖОрХ*, 30 (5), 777 (1994)
3. Dornow A., Pietsch H., Marx P. *Chem. Ber.*, 97, 2647 (1964).
4. Давыдов Е.Я., Пустошный В.П., Мазитова А.К., Хамаев В.Х., Заиков Г.Е., Минскер К.С. *Каучук и резина*, 4, 32 (1996).
5. Мазитова А.К., Хамаев В.Х. Несимметричные триазины. Получение, свойства и применение. Уфа, 1999.

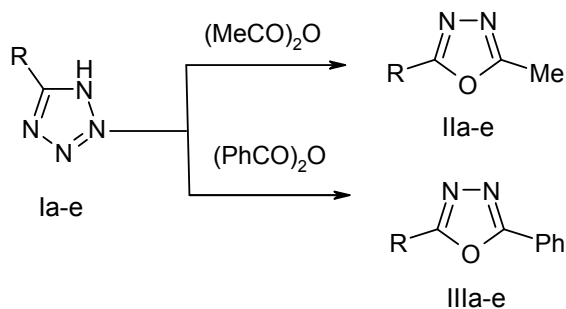
Ацилирование 5-арилтетразолов в условиях микроволновой активации

Ефимова Ю.А., Артамонова Т.В., Колдобский Г.И.

Санкт-Петербургский государственный технологический институт, пр. Московский, д.26
Санкт-Петербург, 190013, Россия e-mail: koldobsk@tu.spb.ru

В рамках изучения физико-химических свойств функционально замещенных тетразолов, мы исследовали ацилирование 5-замещенных тетразолов в условиях микроволновой активации (МВА). Термическая трансформация N-ацитилтетразолов, образующихся при ацилировании 5-замещенных тетразолов, может рассматриваться как один из широко распространенных методов получения 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов различного строения [1, 2].

Мы нашли, что при ацилировании тетразолов (I а-е) в условиях МВА ангидридами уксусной и бензойной кислот в растворе реагента соответствующие 2,5-дизамещенные 1,3,4-оксадиазолы образуются с хорошим выходом (см. таблицу), причем применение метода МВА, по сравнению с не активированным процессом, позволяет снизить температуру реакции на 30-40°C и сократить время - в 5-7 раз.



I, R = 4-MeOC₆H₄ (а), Ph (б), 4-BrC₆H₄ (в), 4-NO₂C₆H₄ (г), 2-пиридил (д), 3-пиридил(е)

При сопоставлении результатов, полученных в настоящей работе, с данными, описанными ранее [3], можно сделать вывод о том, что МВА наиболее эффективна в тех случаях, когда процесс протекает в отсутствии растворителя или в неполярных растворителях. Этот вывод

хорошо согласуется с предположением о влиянии микроволнового излучения на скорость и селективность органических реакций в зависимости от природы растворителя [4].

Таблица 1. Условия реакции и выходы 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов (IIa-e) и (IIIa-e)

1,3,4-оксадиазол	Микроволновая активация		Выход, %
	Т, °С	Вре мя, ч	
IIa	90	1	76
IIб	90	1	87
IIв	90	1	73
IIг	100	1	80
IIд	100	1	84
IIе	100	1	77
IIIa	110	0.25	96
IIIб	110	0.25	83
IIIв	110	0.25	74
IIIг	110	0.5	89
IIIд	120	0.25	78
IIIе	120	0.25	73

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 08-03-00342а).

Литература

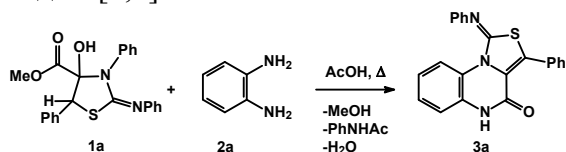
1. Meyer E., Joussef A.C., Gallardo H. *Synthesis*. **2003**, 899.
2. Колдобский Г.И., Харбаш Р.В. *ЖОрХ*. **2003**, 39, 489.
3. Lukyanov S.M., Bliznets I.V., Shorshnev S.V., Aleksandrov G.G., Stepanov A.E., Vasil'ev A.A. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 1849
4. Perreux L., Loupy A. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9199

4-Гидрокси-4-метоксикарбонил-2-енилиминотиазолидины – новые ключевые соединения в синтезе тиазоло[3,4-А]хиноксалинов и родственных им новых гетероциклических систем

Жукова Н.А., Мамедов В.А., Бесчастнова Т.Н., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А.

Учреждение Российской академии наук
Институт органической и физической химии имени А.Е. Арбузова КазНЦ РАН
420088, Казань, ул. Арбузова, 8; e-mail: mamedov@iopc.knc.ru

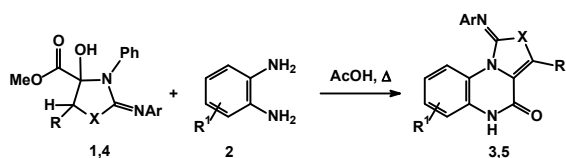
Ранее было показано, что реакция 4-гидрокситиазолидина **1a** с о-ФДА **2a** в кипящей уксусной кислоте протекает с образованием производного тиазоло[3,4-а]хиноксалина **3a** с количественным выходом [1,2].



В данной работе рассматривается возможность применения этой новой реакции в синтезе различно замещенных тиазоло[3,4-а]хиноксалинов и родственных им новых гетероциклических систем: селеназоло[3,4-а]хиноксалинов и азааналогов тиазоло[3,4-а]хиноксалинов.

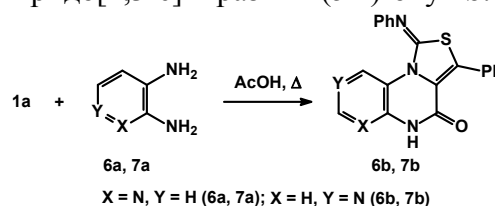
Реакция 4-гидрокситиазолидинов **1** с 4-моно- и 4,5-дизамещенными 1,2-диаминобензолами **2** приводит к различно замещенным тиазоло[3,4-а]хиноксалинам **3**.

Реакция селеновых аналогов 4-гидрокситиазолидинов – 4-гидроксиселеназолидинов **4** с 1,2-диаминобензолами **2** дает селеназоло[3,4-а]хиноксалины **5**.



X = S (1,3); X = Se (4,5); Ar = Ph; 4-Tolyl; 2, 3 è 4-Pic; Th
R = Ph, Ph(CH₂)₂, *i*-C₆H₁₃; R¹ = H, NO₂, Me, PhCO, F

Реакция 4-гидрокситиазолидина **1a** с гетероаналогами о-ФДА **2a** – 2,3- (**6a**) и 3,4- (**6b**) диаминопиридинами приводит к азааналогам тиазоло[3,4-а]хиноксалинов (1-фенилимино-3-фенилтиазоло[3,4-а]пиридо[2,3-е]пирозин-4(5H)-ону **7a** и 1-фенилимино-3-фенил-тиазоло[3,4-а]пиридо[4,3-е]пирозин-4(5H)-ону **7b**).



X = N, Y = H (6a, 7a); X = H, Y = N (6b, 7b)

Таким образом, показана общность рассматриваемой новой реакции и возможность ее использования в синтезе новых гетероциклических систем, таких как селеназоло[3,4-а]хиноксалины и азааналоги тиазоло[3,4-а]хиноксалинов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 03-03-32865-а, 07-03-00613а) и Федеральной целевой программы “Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007-2012 годы” (госконтракт 02.512.11.2237).

Литература

1. Mamedov V.A., Nurkhametova I.Z., Gubaidullin A.T., Litvinov I.A., Tsuboi S., *Heterocycles*, 63, 1783, (2004).
2. Мамедов В.А., Жукова Н.А., Бесчастнова Т.Н., Левин Я.А., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А., *Изв. АН. Сер. хим.*, 11, 2230, (2008).

Новые подходы к реакциям рециклизации N-арилмалеимидов.

Зорина А.В., Шихалиев Х.С., Пешков М.Д.

Воронежский государственный университет, Университетская пл., д.1.

Воронеж, 394000, Россия e-mail khrum1@bk.ru

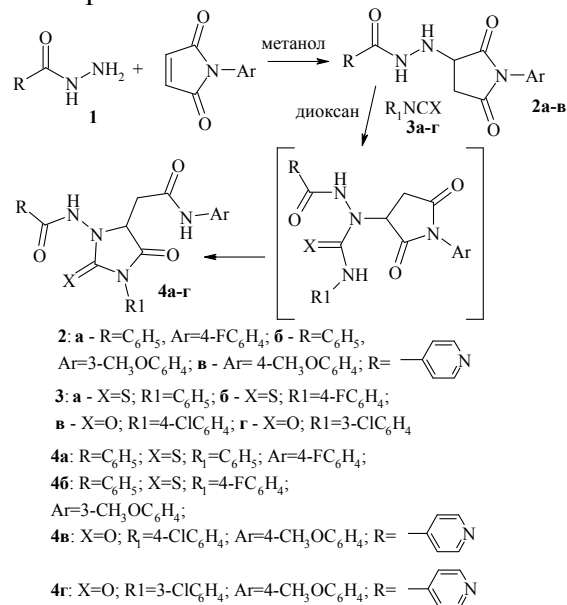
На основе взаимодействия N-арилмалеимидов с N,N-бинуклеофилами возможен синтез различных азотсодержащих гетероциклических систем [1-3].

Нами были изучены реакции ряда N-арилмалеимидов с гидразидами ароматических кислот. В результате нуклеофильного присоединения гидразидов **1** к N-арилмалеимидам были получены N-[1-арил-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-R-гидразиды **2а-в**. Попытки осуществления дальнейшей рециклизации в различных условиях не увенчались успехом. Возможно, это связано с низкой нуклеофильностью амидной аминогруппы соединений **2а-в**. Установлено, что рециклизацию малеимидного фрагмента гидразидов **2а-в** можно осуществить через введение вторичного нуклеофильного центра.

Таким образом, при взаимодействии соединений **2а-г** с изоцианатами или изотиоцианатами **3а-г** наблюдается образование замещенных 2-оксо(тиоксо)-имидазолидинонов **4а-г**. По нашему мнению, реакция протекает через стадию присоединения молекулы изо(тио)цианата к аминогруппе гидразида. Образовавшийся при этом новый нуклеофильный центр участвует в рециклизации малеимидного фрагмента гидразидов **2а-г**.

Все полученные соединения были и представляют собой кристаллические вещества белого цвета ограниченно растворимые в хлороформе, спиртах, хорошо растворимые в диоксане,

диметилформамиде. Их строение подтверждено методом ЯМР ^1H -спектроскопии.



Литература

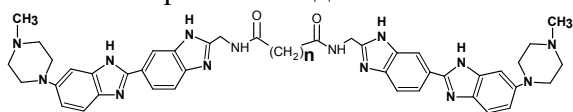
1. Романенко В.Д., Кульчитская Н.Е., Бурмистров С.И., *Химия гетероциклических соединений*, 2, 264 (1993).
2. Petrov V.V., Kovygin Yu. A., Krysin M.Yu., *International conference chemistry of nitrogen containing heterocycles CNH-2003, Kharkiv*, 2003, p. 94.
3. Зорина А.В., Ковыгин Ю.А., Шихалиев Х.С., *Материалы стендовых докладов XI-школы конференции по органической химии*, Екатеринбург, 2008. С. 347.

Димерные бисбензимидазолы: синтез и изучение взаимодействия с ДНК.

Иванов А.А., Жузе А.Л.

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН,
ул. Вавилова, д. 32, Москва, 119991, Россия, e-mail: zhuze@imb.ac.ru

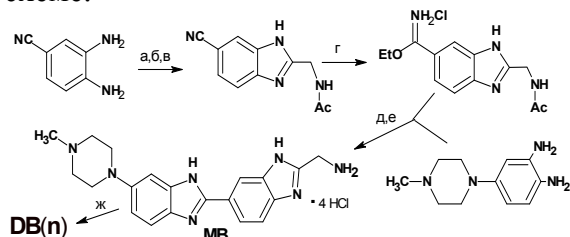
С целью создания соединений, способных нековалентно и сайт-специфично связываться с двухцепочечной ДНК в узкой бороздке, в данной работе было синтезировано пять новых флуоресцентных димерных бисбензимидазолов (**DB(n)**), состоящих из двух бисбензимидазольных блоков, связанных «хвост-к-хвосту» олигометиленовыми мостиками различной длины.



DB(3) $n = 3$, **DB(4)** $n = 4$, **DB(5)** $n = 5$, **DB(7)** $n = 7$, **DB(11)** $n = 11$

Структура метиленовых линкеров должна была обеспечивать такую кривизну молекулы **DB(n)**, чтобы она могла образовать спираль изогеометричную узкой бороздке ДНК. Такие соединения могли бы обладать сродством к последовательности из двух сайтов состоящих из 2-3 А·Т-пар оснований, разделенных 1-4 парами любых нуклеотидов.

Синтез **DB(n)** был осуществлен по схеме:



(а) $i\text{BuOCOCN}$, NMM, Boc-Gly-OH; (б) AcOH, 65-70°C, 1 ч; (в) AcOH, 120°C, 4 ч; (г) $\text{HCl}_{\text{газ}}/\text{EtOH}$, 0-4°C, 3 дня; (д) AcOH/EtOH, 95°C, 1 ч, N_2 ; (е) $\text{HCl}_{\text{конц}}$, 105°C, 20 мин; (ж) DMF, Et_3N , $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ ($X = \text{Np}$; Pfp; Su; $n = 3-5, 7, 11$).

Образование комплексов **DB(n)**-ДНК было подтверждено рядом оптических методов. Спектрофотометрическим методом было зарегистрировано связывание молекул **DB(n)** с ДНК, о чем свидетельствуют гипохромный эффект и небольшой сдвиг полосы поглощения в длинноволновую область, наблюдаю-

щиеся в спектрах поглощения **DB(n)** в присутствии разных концентраций ДНК [1]. Спектры флуоресценции **DB(n)** показывают двадцатикратное увеличение интенсивности флуоресценции в присутствии ДНК, что также свидетельствует об образовании комплекса **DB(n)**-ДНК [1, 2].

Расположение **DB(n)** в комплексе с ДНК в узкой бороздке было установлено методом кругового дихроизма с использованием холестерической жидкокристаллической дисперсии двухцепочечной ДНК [3].

Полученные соединения были исследованы в качестве ингибиторов ДНК-зависимых ферментов. По предварительным данным, **DB(n)** проявляют ингибиторную активность в отношении ДНК-топоизомеразы I человека и ДНК-интегразы ВИЧ-1 в микромолярных концентрациях.

DB(n) были опробованы в качестве флуоресцентных красителей. Результаты исследования показали, что все они способны проникать через клеточную и ядерную мембраны и эффективно окрашивать ядра клеток. Кроме того, соединения **DB(4)** и **DB(5)** оказались способны к дифференциальной окраске хромосом человека, причем контраст получаемых рисунков оказался выше, чем в случае стандартно используемых красителей DAPI и Hoechst 33258, что является основанием для рекомендации использования **DB(4)** и **DB(5)** в цитогенетической практике [2].

Литература

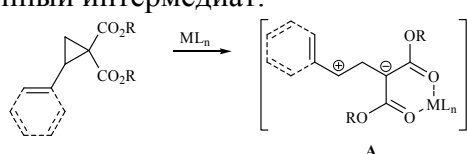
1. Иванов А.А. и др., *Биоорган. химия*, 34, 285 (2008).
2. Попов К.В. и др., *Биологич. мембраны*, 25, 173 (2008).
3. Громыко А.В. и др. *Биоорган. химия*, 33, 613 (2007).

Арил- и гетероарилциклопропаны с акцепторными заместителями в реакциях изомеризации, раскрытия и рециклизации

Иванова О.А., Чагаровский А.О., Будынина Е.М., Трушков И.В.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, Ленинские горы 1-3, Москва, 119991, Россия e-mail iv@org.chem.msu.ru

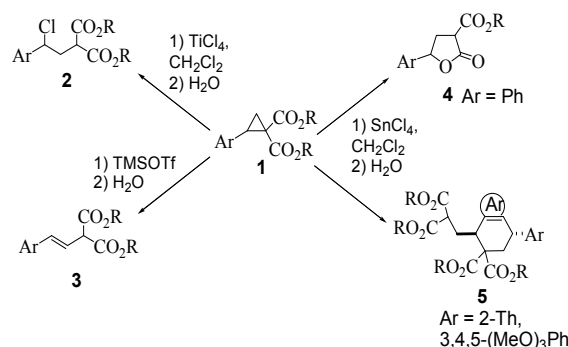
Интерес, проявляемый к донорно-акцепторным циклопропанам (ДАЦ), связан с их высокой активностью в реакциях с электрофилами и нуклеофилами. Однако наиболее важное синтетическое применение ДАЦ обусловлено их способностью вступать в катализируемые кислотами Льюиса реакции циклоприсоединения с непредельными соединениями с образованием карбо- и гетероциклических соединений [1-4]. В этих реакциях ДАЦ являются синтетическими эквивалентами 1,3-диполей. Считается, что кислота Льюиса координируется по акцепторному заместителю и циклопропан может раскрываться в цвиттер-ионный интермедиат:



Изучая реакционную способность ДАЦ по отношению к непредельным соединениям, мы обнаружили, что если ДАЦ инертен по отношению к выбранному субстрату, то в зависимости от условий образуются различные продукты взаимодействия ДАЦ с кислотой Льюиса. В рамках данной работы мы представляем результаты изучения превращений ДАЦ под действием различных кислот Льюиса.

При взаимодействии арил- или гетероарилциклопропана **1** с TiCl_4 (1.4 экв.) с высоким выходом образуется хлорид **2**. Таким образом, в этом случае реализуется нуклеофильное раскрытие цикла с участием TiCl_4 в качестве источника хлорид-иона. Вакуумный термолиз или взаимодействие арил- и гетероарил циклопропанов с TMSOTf приводит к тому, что ДАЦ изомеризуется в алкен **3**. Мы предполагаем, что реакция протекает через открытый цвиттер-ионный интерме-

диат **A**, а последующий гидридный сдвиг приводит к пропену **3**. Наконец, при использовании SnCl_4 образуется либо лактон **4**, либо (в случае высоконуклеофильных ароматических заместителей) димер **5**:



Таким образом, образование продуктов **2-5** в реакциях ДАЦ с кислотами Льюиса связано с генерированием интермедиата **A**, в котором присутствуют а) электрофильный (C-(1)) центр, б) нуклеофильные (C-(3) или O-) центры енолят-иона, с) нуклеофильный ароматический заместитель. Различное поведение изученных ДАЦ в реакциях с кислотами Льюиса связано с реализацией разных направлений взаимодействия этих реакционных центров и определяется природой ДАЦ и кислоты Льюиса.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 09-03-00244-а).

Литература

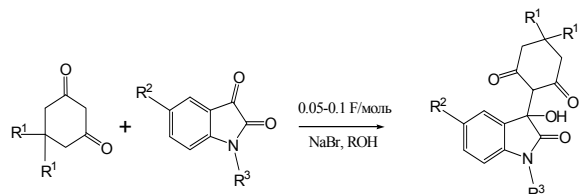
1. H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.*, 103, 1151 (2003).
2. M. Yu, B.L. Pagenkopf, *Tetrahedron*, 61, 321, (2005).
3. O.A. Ivanova, E.M. Budynina, Yu.K. Grishin, I.V. Trushkov, P.V. Vertel'skii, *Angew. Chem. Int. Ed.* 47, 1107 (2008).
4. O.A. Ivanova, E.M. Budynina, Yu.K. Grishin, I.V. Trushkov, P.V. Vertel'skii *Eur. J. Org. Chem.*, 31, 5329 (2008).

Электрокаталитический синтез 2-(3-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил)циклогексан- 1,3-дионов

Иловайский А.И., Меркулова В.М., Элинсон М.Н., Никишин Г.И.

Учреждение Российской академии наук Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
Ленинский проспект, д.47, Москва, 119991, Россия e-mail: ilov@ioc.ac.ru

Недавно нами была реализована электрохимически индуцированная реакция Генри [1] как пример присоединения C-H кислот к карбонильным соединениям под действием каталитических количеств электрогенерированного основания. В ходе дальнейшей работы по изучению электрокаталитических реакций в бездиафрагменном электролизере с участием C-H кислот и карбонильных соединений обнаружено, что электрохимически индуцированная трансформация циклических 1,3-дикетонов и изатинов в спиртах в бездиафрагменной ячейке в присутствии бромида натрия в качестве электролита приводит к 2-(3-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил)циклогексан-1,3-дионам с выходом по веществу 80 – 98% и выходом по току 800-1900%, при этом время реакции составляет 5-15 минут. Роль электрического тока заключается в генерации на катоде каталитических количеств алкоголят-анионов, необходимых для образования анионов дикарбонильных соединений.



$R^1 = \text{H, Me}; R^2 = \text{H, Me, Cl}; R^3 = \text{H, Me, PhCH}_2, \text{Ac}$

Насколько нам известно, это первый пример получения аддуктов такого строения. Структура полученных соединений подтверждена методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 09-03-00003а).

Литература

1. M. N. Elinson, A. I. Ilovaisky, V. M. Merkulova, F. Barba, B. Batanero *Tetrahedron*, 2008, 64, (25), 5915-5919.

Электрокатализ в органической химии: мультикомпонентный синтез спироциклических (5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен)-4,3'-оксиндолов

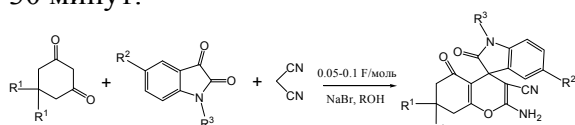
Иловайский А.И., Меркулова В.М., Элинсон М.Н., Никишин Г.И.

Учреждение Российской академии наук Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
Ленинский проспект, д.47, Москва, 119991, Россия e-mail: ilov@ioc.ac.ru

Функционально замещенные 4H-хромены обладают широким спектром биологической активности, в том числе спазмолитической, диуретической, антикоагулянтной и противоопухолевой [1]. В свою очередь, структуры, содержащие спиро(оксиндольный) фрагмент также широко представлены среди природных соединений и лекарственных средств [2].

Предложен удобный метод синтеза соединений, содержащих одновременно 4H-хроменный и спиро(оксиндольный) фрагменты, что придает данным структурам дополнительный интерес с точки зрения медицинской химии.

Установлено, что электрохимически индуцированная мультикомпонентная трансформация циклических 1,3-дикетонов, изатинов и малононитрила в спиртах в бездиафрагменной ячейке в присутствии бромида натрия в качестве электролита приводит к спироциклическим (5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен)-4,3'-оксиндолам с выходом по веществу 80 – 98% и выходом по току 800-1900%, при этом время реакции составляет 15-30 минут:



$R^1 = \text{H, Me; } R^2 = \text{H, Br; } R^3 = \text{H, Me, Ac, Bn; } R = \text{Me, Et, } n\text{-Pr}$

Роль электрического тока заключается в генерации на катоде каталитических

количеств алкоголят-анионов, которые обеспечивают последовательное протекание реакций Кневенагеля и Михаэля.

Полученные соединения кристаллизуются непосредственно из реакционной смеси и не требуют дополнительной очистки.

Использование данного электрокаталитического метода позволяет соединить преимущества мультикомпонентной стратегии с экологической безопасностью и простотой бездиафрагменного электрохимического синтеза.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 09-03-00003а).

Литература

- (a) Skommer, J.; Wlodkowic, D.; Mättö, M.; Eray, M.; Pelkonen, J. *Leukemia Research* **2006**, *30*, 322–331; (b) Yu, N.; Aramini, J. M.; Germann, M. W.; Huang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6993–6996; (c) Bonsignore, L.; Loy, G.; Secci, D.; Calignano, A. *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 517–520; (d) Witte, E. C.; Neubert, P.; Roesch, A. *Ger. Offen. DE* **1986** [*Chem. Abstr.* **1986**, *104*, 224915f]; (e) Andreani, L. L.; Lapi, E. *Boll. Chim. Farm.* **1960**, *99*, 583–587.
- (a) Williams, R. M.; Cox, R. J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 127–139; (b) Da Silva, J. F. M.; Garden S. J.; Pinto, A. C. J. *Braz. Chem. Soc.* **2001**, 273–324.

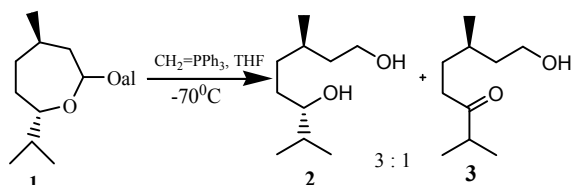
Необычное поведение метилидентрифенилфосфорана в реакциях с алюминатами ментолактола и карвоментолактола

Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Хасанова Э.Ф., Выдрина В.А.,
Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А.

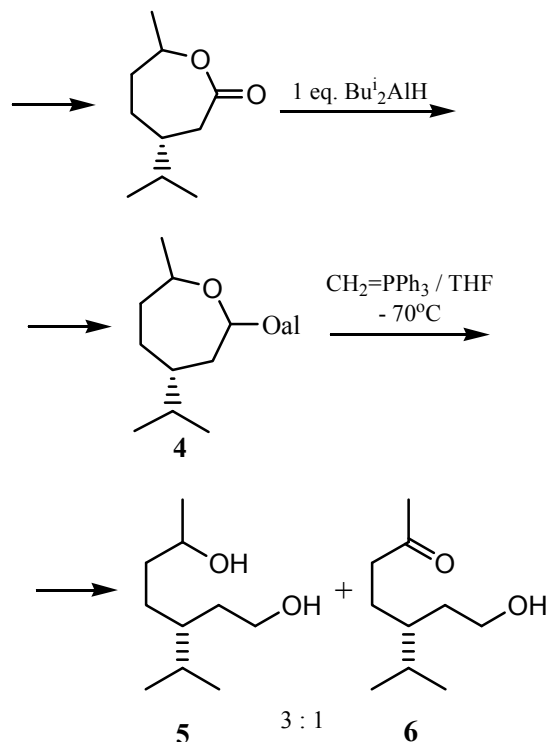
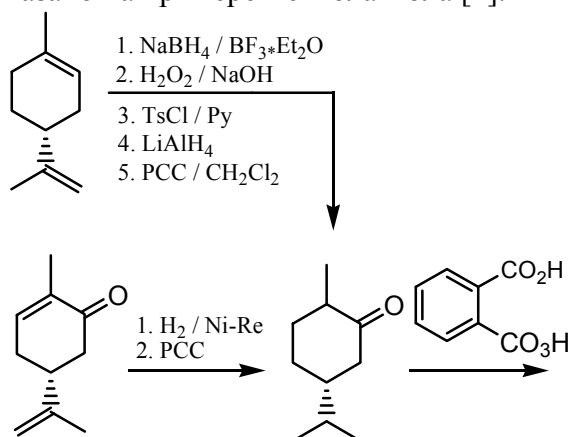
Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук,
проспект Октября, 71.

Уфа, 450054, Россия e-mail: insect@anrb.ru

Известно [1], что $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$ является эффективным олефинирующим агентом карбонильных соединений, в том числе и лактолов. Кроме того, ранее нами показано [2], что его взаимодействие с алюминатом ментолактола (1) сопровождается образованием смеси (3:1) диола (2) и гидроксикетона (3) – продуктов восстановления и изомеризации ментолактола соответственно.



Нами обнаружено, что реакция $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$ с изомерным алколюляту (1) алюминатом карвоментолактола (4) протекает аналогичным образом: образуется смесь (3:1) диола (5) и гидроксикетона (6). Это является еще одним примером, в котором $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$ выступает в качестве восстанавливающего, а не олефинирующего реагента. Изомерные гидроксикетоны (3) и (6) образуются в присутствии алюминиевых алколюлятов по механизму Мейервейна-Пондорфа-Верлея, что доказано на примере ментолактола [2].



Строение всех соединений подтверждено методами спектроскопии ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C .

Литература

1. Hobbs P.D. and Magnus P.D., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 856 (1974).
2. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Выдрина В.А., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А., *Бутлеровские сообщения*, 12 (6), 31 (2007).

(-)-Ментолактон и производные тетрагидропирана в синтезе макролидов с азотсодержащими (азинным или гидразидным) фрагментами

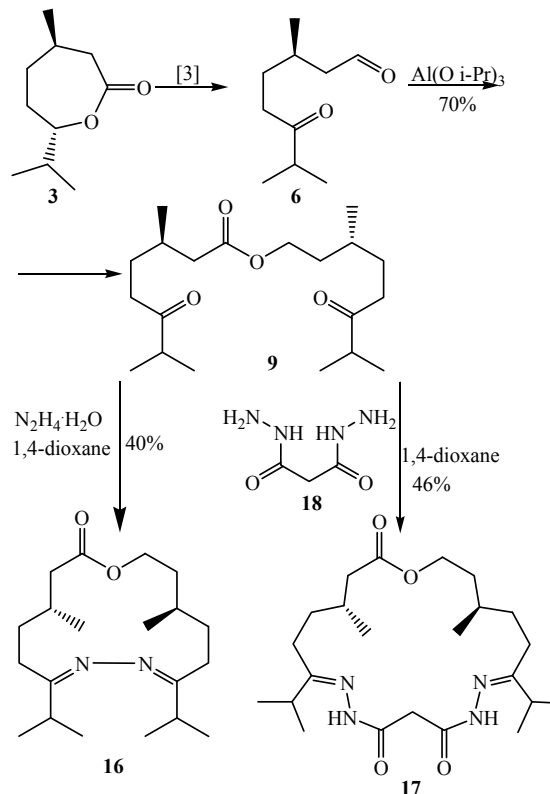
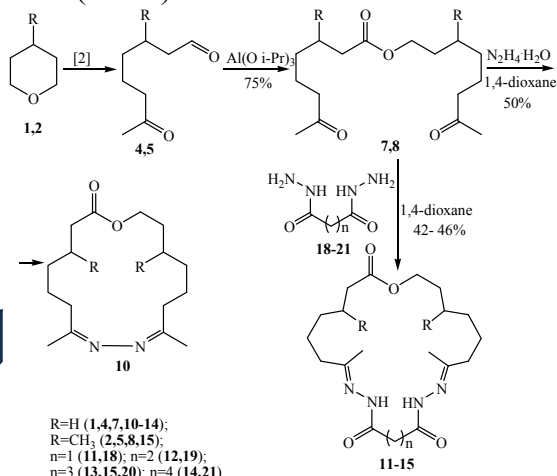
**Ишмуратов Г.Ю., Мингалева Г.Р., Яковлева М.П.,
Муслухов Р.Р., Толстиков А.Г.**

*Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук
проспект Октября, 71. Уфа, 450054, Россия, e-mail: insect@anrb.ru*

Известно [1], что функционализированные макроциклы находят широкое применение в органическом и нефтехимическом синтезе, различных отраслях промышленности, выявлении и разделении металлов экстракцией, сорбционных и хроматографических методах анализа, ионометрии, изучении механизмов действия и создании кардио- и психотропных средств, при разработке антимикробных, противопаразитарных, противоопухолевых препаратов и т.д.

Нами исходя из доступных тетрагидропирана (1), метилтетрагидропирана (2) и (-)-ментолактона (3) (de ~ 100%) разработаны синтезы потенциально полезных макролидов, в том числе оптически активных, содержащих азинный либо гидразидный фрагменты.

Ключевыми стадиями данных синтезов являются превращение промежуточных кетоальдегидов (4-6) в условиях реакции Тищенко в дикетоэфиры (7-9) и их [1+1]-конденсация в диоксане в условиях высокого разбавления при комнатной температуре с гидразин гидратом или дигидразидами ряда дикарбоновых кислот (18-21).



Строение полученных макролидов (10-17) подтверждено методами спектроскопии ИК, ЯМР ¹H и ¹³C и хромато-масс-спектрометрии.

Литература.

1. Давыдов С. Л. Удивительные макроциклы., Ленинград, 1989. 72с.
2. Одинокое В. Н., Ишмуратов Г. Ю., Боцман Л. П., Вахидов Р. Р., Ладенкова И. М., Каргапольцева Т. А., Толстиков Г. А., *Химия природ. соедин.*, 423 (1992).
3. Ишмуратов Г. Ю., Яковлева М. П., Ганиева В.А., Муслухов Р.Р., Толстиков Г. А., *Химия природ. соедин.*, 33 (2005).

Превращения анилидов 3-(2-карбоксифенил)- и 3-(2-карбоксибензил)изокумаринов в щелочной среде

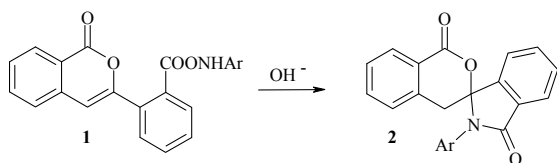
Ищенко В.В., Воевода Н.М., Шаблыкина О.В., Хиля В.П.

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, химический факультет,
ул. Владимирская, д.60

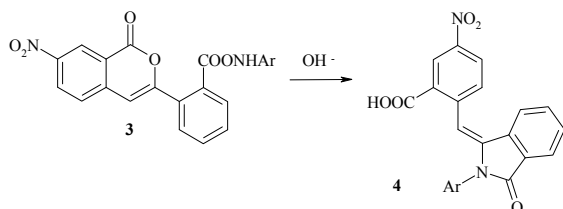
Киев, 01033, Украина e-mail shablykina@univ.kiev.ua

Интерес к химии изокумаринов обусловлен, с одной стороны, тем, что этот класс веществ до сих пор недостаточно изучен, с другой – разнообразием возможных химических превращений лабильного изокумаринового цикла [1], позволяющих получать на его основе азотсодержащие гетероциклы, например, труднодоступные соединения с ядром изохинолона [2].

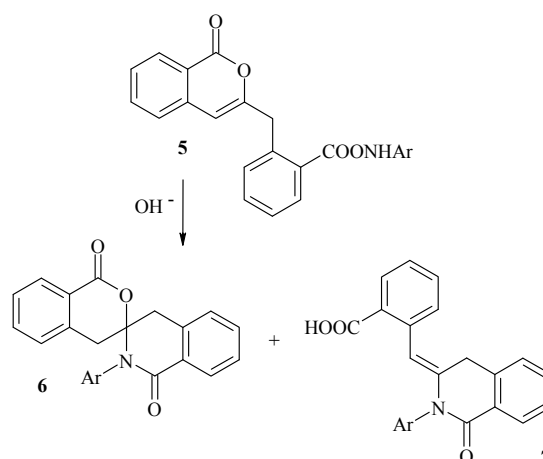
Нами установлено, что анилиды 3-(2-карбоксифенил)изокумарина **1** в щелочной среде претерпевают быструю циклизацию с образованием устойчивых в данных условиях 2'-арил-спиро[3H-2-бензопиран-3,1'-(1H)изоиндол]-1,3'(2'H,4H)дионов **2**:



Наличие нитрогруппы в 7-ом положении изокумаринового цикла способствует его таутомерным превращениям, в частности, очень быстрому раскрытию изокумарина под действием оснований. Поэтому из анилидов 3-(2-карбоксифенил)-7-нитроизокумарина **3** были получены не спиро-соединения, а продукты рециклизации **4** вследствие раскрытия бензопирановой системы:



В результате действия щелочи на анилиды 3-(2-карбоксибензил)изокумарина **5** также наблюдается атака нуклеофильного атома азота на 3-е положение изокумарина и образование, в данном случае, шестичленного азотсодержащего гетероцикла, но эти соединения менее устойчивы, чем соединения **2**, и в результате реакции получены два продукта – 2'-арил-спиро [3H-2-бензопиран-3,3'(2'H)-изохинолин]-1,1'(4'H,4H)-дион **6** и 3,4-дигидро-2-арил-3-((2-карбоксифенил)метил)-(2H)-изохинолинон **7**:



Структура полученных соединений подтверждена спектральными методами.

Литература

1. Barty R.D., *Chem. Rev.*, 64(3), 229 (1964).
2. Ищенко В.В., Шаблыкін О.В., Туров О.В., Шаблыкїна О.В., Хиля В.П., *Доповіді Нац. Акад. Наук України*, (4), 133 (2006).

5-(2-Ациламинофенил)изоксазолины из 2-ациламинофенилциклопропанов

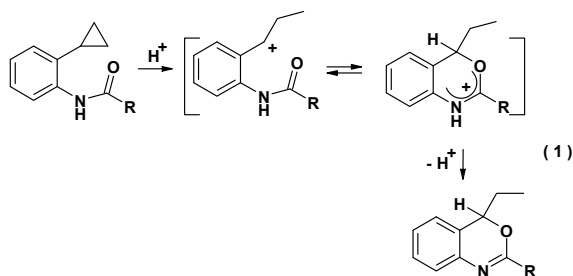
¹Каджаева А.З., ¹Газзаева Р.А., ²Мочалов С.С.

¹Северо-Осетинский Гос. Университет им. К.Л. Хетагурова

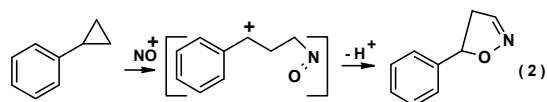
E-mail: kad_alania@mail.ru

²МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет

Известно, что 2-ациламинофенилциклопропаны под действием протонных кислот практически количественно перегруппировываются в соответствующие 4Н-3,1-бензоксазины [1]. Процесс инициируется электрофилом (протоном), а формирующийся при раскрытии циклопропанового кольца карбениевый ион бензильного типа при взаимодействии с внутренним нуклеофилом превращается в ионный циклический интермедиат – предшественник 4Н-3,1-бензоксазина (1).

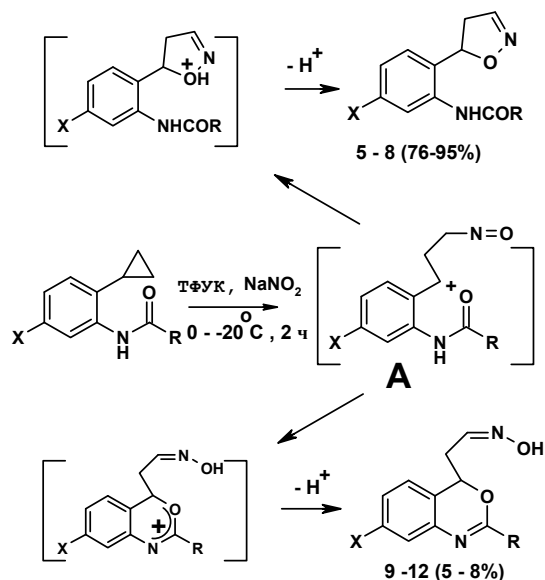


В свою очередь известно [2,3], что нитрозирующие реагенты (электрофилы) также способны инициировать образование карбениевых ионов бензильного типа из циклопропановых фрагментов арилциклопропанов и в отсутствие конкурирующих нуклеофилов в результате образуют продукты внедрения группы N=O (2).



Нам удалось показать, что при наличии двух конкурирующих направлений гетероциклизации карбениевых ионов бензильного типа (А), образующихся из 2-ациламинофенилциклопропанов под действием HNO₂, в принятых условиях

реакции преобладает гетероциклизация, обуславливающая формирование продуктов внедрения N=O в циклопропановое кольцо, т.е. 5-(2-ациламинофенил)изоксазолинов (5-8). Продукты конкурирующей гетероциклизации – соответствующие 4Н-3,1-бензоксазины (9-12) образуются лишь в минорных количествах.



Литература

- [1]. Мочалов С.С., Газзаева Р.А., Федотов А.Н., Шабаров Ю.С., Зефилов Н.С., Новый путь синтеза 4Н-3,1-бензоксазинов. // ХГС, 2003, - С. 922.
- [2]. Газзаева Р.А., Шабаров Ю.С., Сагинова Л.Г., Замещенные фенилциклопропаны в синтезе 2-изоксазолинов. // ХГС, 1984, - С.309.
- [3]. Бондаренко О.Б., Гаврилова А.Ю., Сагинова Л.Г., Зык Н.В., Синтез Δ²-изоксазолинов из арилциклопропанов и нитрозилхлорида. // ЖОрХ, - 2003. – Т. 39. – Вып.7, С. 1084.

Гетероциклы из бензилциклопропанов: метод синтеза бензилзамещенных изоксазолинов

²Каджаева А.З., ²Газзаева Р.А., ¹Трофимова Е.В., ¹Федотов А.Н., ¹Мочалов С.С.

¹МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет

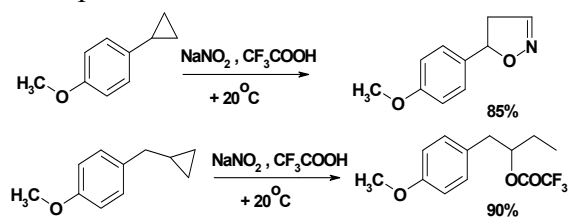
E-mail: fed@org.chem.msu.ru

²Северо-Осетинский Гос. Университет им. К.Л. Хетагурова

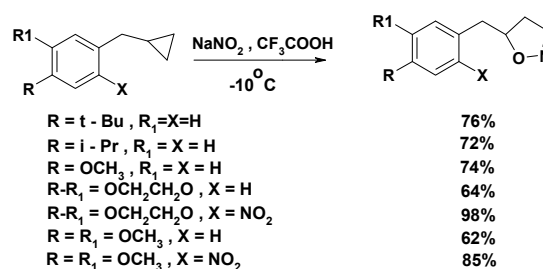
Известно, что функционально замещенные арилциклопропаны являются прекурсорами самых разнообразных гетероциклических соединений [1]. В отличие от этого, синтетические возможности подобного использования бензилциклопропанов практически не исследовались.

Лишь в работе [2] приведены первые сведения о перегруппировках функционально замещенных бензилциклопропанов, завершающихся образованием кислород-, азот- и серусодержащих гетероциклов.

В настоящей работе изучено взаимодействие ряда пара-замещенных бензилциклопропанов с заместителями электронодонорного типа под действием HNO_2 , образующейся "in situ", и показано, что в условиях, при которых арилциклопропаны с высокими выходами превращаются в 5-арилизоксазолины, соответствующие бензилциклопропаны присоединяют фрагменты кислоты, участвующей в образовании HNO_2 в условиях реакции:



Однако, при проведении реакции при -10°C направление реакции меняется, и в результате из соответствующих бензилциклопропанов с высоким выходом образуются 5-бензилзамещенные изоксазолины.



Найденная реакция может служить эффективным общим методом синтеза 5-бензилзамещенных изоксазолинов – соединений, практически не описанных в литературе.

Синтетические перспективы метода изучаются.

Литература

- [1]. Мочалов С.С., Газзаева Р.А. Арилциклопропаны в синтезе азот- и кислородсодержащих гетероциклов // *ХГС*. -2003.-Vol. 8. –Р. 1123.
- [2]. Трофимова Е.В., Арчegov Б.П., Федотов А.Н., Газзаева Р.А., Мочалов С.С., Зефилов Н.С. 4Н-3,1-Бензоксазины из бензилциклопропанов. Первый пример кислотно-катализируемой перегруппировки в ряду *орто*-замещенных бензилциклопропанов.// *ХГС*. - Рег.№ 61М - 2008.

Синтез производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина замещенных природным энт-бейерановым фрагментом

Кадуцкий А.П.¹, Катаев В.Е.², Козлов Н.Г.¹, Корочкина М.Г.²

¹Институт физико-органической химии НАН Беларуси

ул. Сурганова, д.13 Минск, 220072, Беларусь e-mail: kadutskii@gmail.com

²Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН

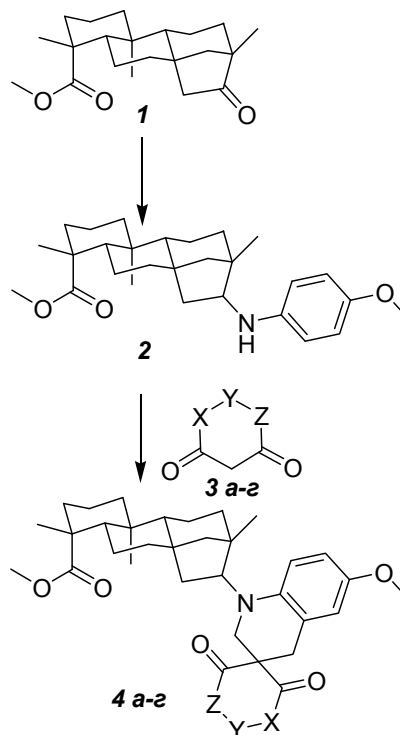
ул. Арбузова, д.8 Казань, 420088, Россия e-mail: kataev@iopc.knc.ru

Одним из активно развивающихся направлений современного органического синтеза является создание гибридных молекул, содержащих в своей структуре нескольких фрагментов с заведомо высоким потенциалом биологической активности [1, 2].

Производные 1,2,3,4-тетрагидрохинолина широко используются в качестве лекарственных препаратов и полупродуктов для их получения. Введение в структуру тетрагидрохинолина хиральных фрагментов, помимо этого, определяет их перспективность в качестве катализаторов асимметрического синтеза [3]. Производные природного дитерпена энт-бейерана также проявляют разноплановую биологическую активность, обусловленную высокой липофильностью и уникальной геометрией их молекул. Удобным синтоном, содержащим энт-бейерановый фрагмент, является дитерпеноид изостевиол (энт-16-кетобейеран-19-овая кислота), получаемый кислотным гидролизом гликозидов растения *Stevia rebaudiana Bertoni* [4].

Данная работа посвящена синтезу ряда производных, сочетающих в структуре тетрагидрохинолиновое ядро и энт-бейерановый фрагмент.

Восстановительным аминированием метилового эфира изостивеола **1** *n*-анилидином был получен дитерпеновый анилин **2**, содержащий энт-бейерановый заместитель у атома азота. Взаимодействие полученного амина **2** с рядом циклических β-дикарбонильных соединений **3а-г** в присутствии формальдегида [5] приводило к образованию спиропроизводных 1,2,3,4-тетрагидрохинолинового ряда **4а-г**.



а) $X+Y=CH_2$, $Z=O$; б) $X=Z=CH_2$, $Y=C(CH_3)_2$;
в) $X=Z=O$, $Y=C(CH_3)_2$; г) $X=Z=NH$, $Y=CO$;

Строение синтезированных соединений установлено на основании данных ЯМР¹H, ЯМР¹³C и ИК спектроскопии. Строение соединения **4в** подтверждено методом РСА.

Литература

1. Tietze L.F. et al., *Angewandte Chem. Int. Ed.*, V.42, 3996 (2003).
2. Gademann K., *Chimia* V.60, 841 (2006).
3. Katritzky A. R.; Rachwal S.; Rachwal B. *Tetrahedron*, V.52, 15031 (1996).
4. Lee C. et al., *Planta Med.* V.67, 796 (2001).
5. Kadutskii A. P.; Kozlov N. G. *Synlett*, 3349 (2006).

Трехкомпонентная конденсация анилинов, циклических β -дикетонатов и формальдегида – новый одностадийный синтез биядерных производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина.

Кадутский А.П., Козлов Н.Г.

Институт физико-органической химии НАН Беларуси
ул. Сурганова, д.13 Минск, 220072, Беларусь e-mail: kadutskii@gmail.com

Производные 1,2,3,4-тетрагидрохинолина обладают широким спектром биологической активности, находят применение в качестве фармацевтических препаратов, красителей, средств защиты растений, лигандов каталитических систем. Кроме того тетрагидрохинолиновый цикл является структурной основой ряда природных алкалоидов [1].

Недавно нами был найден новый синтетический подход к полизамещенным 1,2,3,4-тетрагидрохинолинам. Мы показали, что при конденсации моно-*N*-замещенных анилинов **1** с циклическими β -дикетонами **2** в присутствии формальдегида **3** образуются производные 1,2,3,4-тетрагидрохинолина **4**, спироаннелированные по атому C^3 хинолинового цикла фрагментом исходного дикетона (Схема 1). [2]

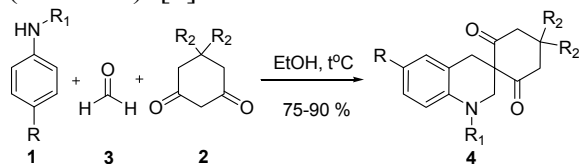
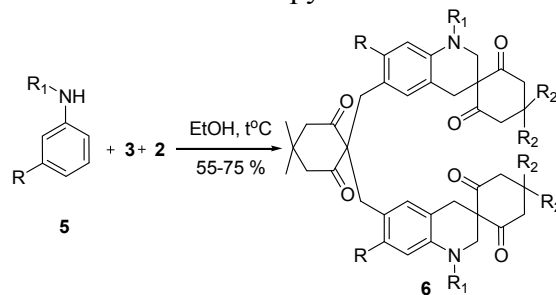


Схема 1

Дальнейшее изучение этой реакции показало, что конденсация гладко протекает для анилинов содержащих донорные заместители в пара-положении ароматического ядра. Однако анилины со свободным *para*-положением **5** в аналогичных условиях дают более сложные продукты **6**, содержащие два хинолиновых ядра (Схема 2). В реакцию вступают моно-*N*-замещенные анилины, не содержащие заместителей в ароматическом ядре (например, моно-*N*-метиланилин, моно-*N*-этиланилин) и моно-*N*-

замещенные анилины с электронодонорными заместителями (например, алкил- и метоксизамещенные) в *meta*-положении к аминогруппе.



$R = \text{Me, Et, OMe};$
 $R_1 = \text{Me, Et, Bz, etc.};$
 $R_2 = \text{H, Me.}$

Схема 2

Моно-*N*-замещенные анилины с электронодонорными заместителями в *ortho*-положении к аминогруппе реагируют аналогично, однако требуют более жестких условий проведения реакции.

Таким образом, трехкомпонентная конденсация моно-*N*-замещенных анилинов с циклическими β -дикетонами в присутствии формальдегида представляет собой простой одностадийный метод синтеза новых биядерных производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина.

Строение всех синтезированных соединений установлено на основании данных ЯМР¹H, ЯМР¹³C и ИК спектроскопии.

Литература

1. Katritzky A. R.; Rachwal S.; Rachwal B. *Tetrahedron*, V.52, 15031 (1996).
2. Kadutskii A. P.; Kozlov N. G. *Synlett*, 3349 (2006).

Синтез и свойства редокс-активных дииндолизинадихиноксалина-циклоалкафанов

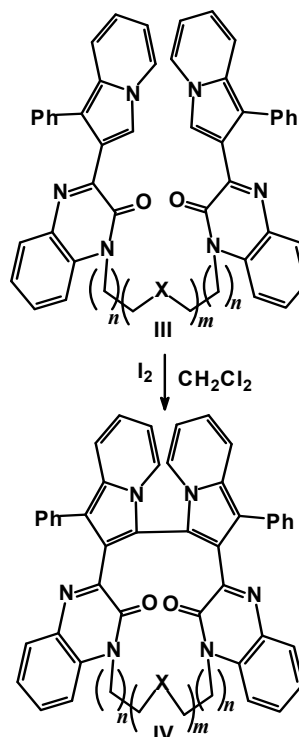
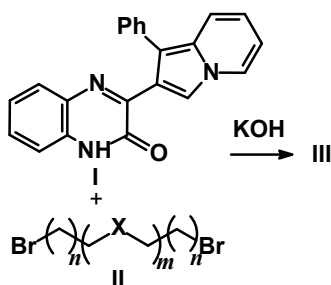
Калинин А.А., Мамедов В.А., Губайдуллин А.Т., Настапова Н.В.,
Янилкин В.В., Ризванов И.Х., Баландина А.А., Латыпов Ш.К., Литвинов И.А.

Учреждение Российской академии наук

Институт органической и физической химии имени А.Е. Арбузова КазНЦ РАН
420088, Казань, ул. Арбузова, 8; e-mail: kalinin@iopc.kcn.ru, mamedov@iopc.kcn.ru

Макроциклические соединения, способные обратимо реагировать на внешние воздействия, могут выступать в качестве молекулярных переключателей, мембранных переносчиков, а также представляют большой интерес в создании молекулярных машин и новых сенсоров для современной технологии, основанной на молекулярных процессах. Бииндолизины в качестве редокс-активного фрагмента использовались мало, что, по-видимому, связано с трудностью введения их в состав потенциальных структурных блоков для создания макроциклических систем различного размера.

Нами разработан простой метод синтеза 3-(1-фенилиндолизин-2-ил)хиноксалин-2(1H)-она (I) [1] и показано, что он, благодаря наличию замещенного индолизинового фрагмента, соединенного с хиноксалин-2(1H)-оной системой, удобной для проведения сшивки по атомам азота карбамоильной группы с дигалогеналканами (II), позволяет получить поданды (III), окислительная дегидроциклизация которых под действием молекулярного йода дает редокс-активные дииндолизинадихиноксалинациклооксаалкафаны (IV).



X = O, n = 1, m = 3 (a), n = m = 3 (b), n = 3, m = 5 (c), n = 5, m = 3 (d), n = m = 5 (e); X = CH₂, n = m = 2 (f); X = C₆H₄-m, n = 0, m = 1 (g).

В работе обсуждаются спектральные особенности и особенности поведения в редокс-условиях синтезированных гетероциклофанов (IV), а также их комплексообразующая способность по отношению к некоторым катионам металлов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 07-03-00613-а и 07-03-00391).

Литература

1. Мамедов В.А., Калинин А.А. и др. Изв. АН. Сер. хим., 2534 (2005).

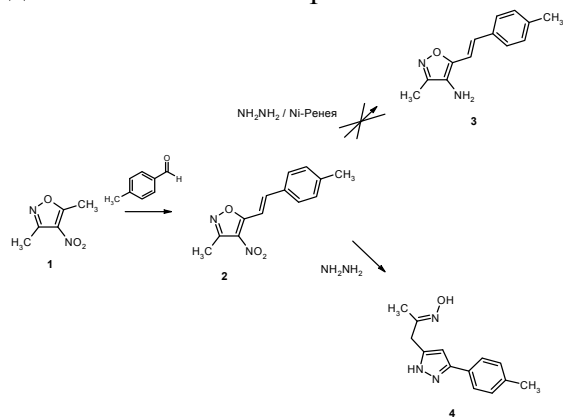
Новая перегруппировка изоксазола в пиразол

Карабанова М.В., Корсаков М.К., Дорогов М.В.

Научно-образовательный центр «Инновационные исследования»
Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского
ул. Республиканская, д. 108, Ярославль, 150000 Россия e-mail: gioco@list.ru

В литературе описано использование для восстановления нитрогруппы в 3-метил-4-нитро-5-арилвинилизоксазолах хлорида олова в соляной кислоте [1,2]. Нами была изучена не описанная ранее реакция восстановления этих соединений гидразином на никеле Ренея.

По известной методике [3] конденсацией 3,5-диметил-4-нитроизоксазола и 4-метилбензальдегида был синтезирован 3-метил-4-нитро-5-(2-п-толилвинил)изоксазол **2** (схема 1). При добавлении к раствору **2** в ДМФА над никелем Ренея гидразина происходит мгновенная полная селективная конверсия **2** в индивидуальный продукт (по данным ТСХ), сопровождающаяся обесцвечиванием раствора. Продукт реакции был выделен в виде белых кристаллов упариванием раствора и перекристаллизацией остатка из хлороформа. По данным масс-спектрометрии вещество имеет молекулярную массу 229, а следовательно, полученное вещество не является ожидаемым продуктом **3**, что подтверждали и данные ^1H ЯМР спектроскопии.



На основании совокупности данных спектральных методов анализа для полученного нами соединения было

предложено строение, соответствующие формуле **4**. Известно, что металлы палладиевой группы, а так же никель в условиях восстановления приводят к разрыву связи N-O в изоксазолах [4,5]. Однако очевидно, что в соединении **4** связь N-O сохранена, а следовательно, механизм наблюдаемой перегруппировки включает в себя раскрытие изоксазольного цикла путем разрыва связи O-C5. Действительно, было обнаружено, что рассматриваемая реакция приводит к образованию соединения **4** и без использования никеля Ренея, а значит, раскрытие изоксазольного цикла обусловлено непосредственно нуклеофильной атакой гидразина.

Исследование выполнено в рамках Государственного контракта № 02.527.11.9002 на выполнение опытно-конструкторских работ по теме: «Разработка серии высокоэффективных клинических кандидатов для лечения инфекционных заболеваний на основе новых механизмов действия с применением технологий комбинаторного синтеза и высокопроизводительного скрининга» (Заказчик – Федеральное агентство по науке и инновациям)

Литература

1. Rajanareddar E., Janakiram R.C., Krishna M.A. Indian J. Chem. 1982. Vol 21. № 9. P. 878-880.
2. Sailaja S., Rajanareddar E., Krishna M.A. Indian J. Chem. 1986. Vol 35. № 2. P. 191-193.
3. Chimichi S., De Sio F., Donati D. et al. J. Heterocycl. Chem. 1983. Vol 20. № 1. P. 105-107.
4. Calvo L.A., Gonzalez-Nogal A.M., Gonzalez-Ortega A. et al. Tetrahedron Lett. 2001. Vol 42. № 51. P. 8981-8984.
5. Singh B., Leshner G.Y. J. Heterocycl. Chem. 1990. Vol 27. № 7. P. 2085-2091.

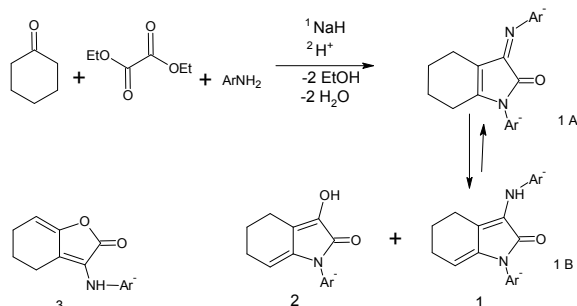
Новый метод получения 1-арил-3-ариламино-1,4,5,6-тетрагидро-2H-индол-2-она трехкомпонентной реакцией циклогексанона, диэтилоксалата и ароматических аминов

Карманова О.Г., Козьминых В.О.

Оренбургский государственный университет, пр. Победы, д. 13, Оренбург, 460018,
Россия, e-mail: kvoncstu@yahoo.com

Мультикомпонентные оксалильные конденсации циклоалифатических карбонильных соединений не изучены. Широкие возможности реакций этого типа для построения разнообразных гетероциклических систем представляют значимость и актуальность таких исследований.

Нами был разработан удобный метод синтеза 1-арил-3-ариламино-1,4,5,6-тетрагидро-2H-индол-2-она (1: форма 1A и 1B), который заключается в конденсации циклогексанона с диэтилоксалатом в присутствии гидрида натрия в среде толуола с последующим взаимодействием с ариламином в кислой среде.



Из двух наиболее вероятных таутомерных форм, полученного индолинона – (1A) и (1B), судя по ИК и ЯМР-спектроскопии, реализуется последняя. Об этом свидетельствует присутствие в ИК спектрах полученного соединения (1) широкой слабоинтенсивной полосы группы NH около 3300 см^{-1} , C^3NH ариламинового звена около 1640 см^{-1} . Присутствие группы NH в спектрах

ЯМР ^1H , который находится в области не более 8,0 м.д., т.е. сравнительно высокопольной, подтверждает установленную структуру соединения (1). Наличие в ИК спектрах низкочастотного карбонила подтверждает, что он является амидным, а не лактонным в возможной структуре 3-(ариламино)-5,6-дигидро-1-бензофуран-2(4H)-она (3), образование которой нельзя было заранее отвергнуть.

Кроме соединений (1) из реакционной смеси выделен также второй минорный продукт 3-гидрокси-1-арил-1,4,5,6-тетрагидро-2H-индол-2-он (2). В отличие от соединения (1) соединение (2) дает темно-зеленое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа(III), что хорошо согласуется с известными литературными данными [1,2].

Таким образом, нами найден удобный, легкий в выполнении «one pot» метод получения перспективных в синтетическом отношении аминопроизводных оксоиндола. При этом используются легкодоступные, недорогие реагенты, а условия проведения реакции очень просты.

Литература:

1. Г.И. Жунгиету, М.А. Рехтер. Изатин и его производные: Изд-во «Штиинца», Кишинев, 1977
2. Horwitz L. Synthesis and Properties of some 4,5,6,7-tetrahydroisatines // J. Am. Chem. Soc., 1933. Vol. 55 № 16. P. 4060-4063

Влияние природы донорного атома на состав и строение металлокомплексов азометинол-4-амино-1,2,4-триазол-5-онов(тионов)

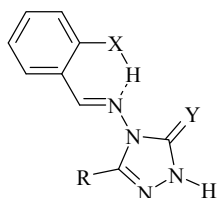
**Карпов О.А., Кузьменко Т.А., Диваева Л.Н., Власенко В.Г., Бурлов А.С.,
Коробов М.С., Васильченко И.С., Гарновский А.Д.**

НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2, e-mail: garn@ipoc.rsu.ru

НИИ физики Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194, e-mail: vlasenko@ip.rsu.ru

Производные N-аминотриазолин-тионов представляют интерес в качестве лигандных систем для получения практически полезных металлокомплексов.

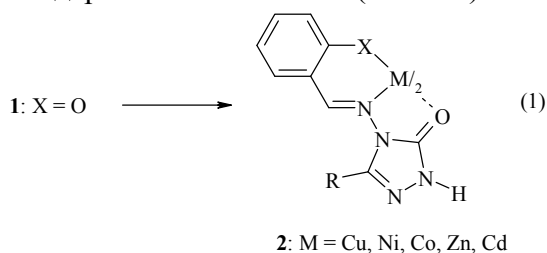
Нами получены альдимины 4-амино-1,2,4-триазол-5-онов(тионов) (**1**), исследовано их строение в твердой фазе и растворе, а также изучено комплексообразование с ацетатами двухвалентных переходных металлов.



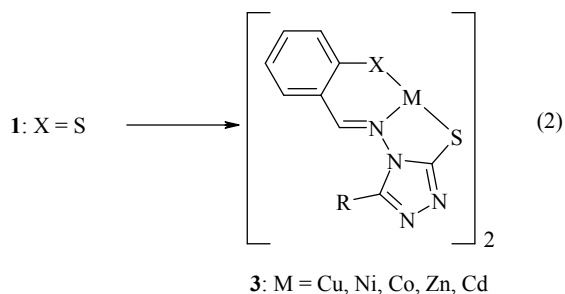
1: X = NTs, O; Y = O, S;
R = H, Me, Et, C₆H₁₃-n

По данным ИК и ЯМР спектроскопии соединения **1** в твердой фазе и растворе существуют в триазолин(ти)онной таутомерной форме.

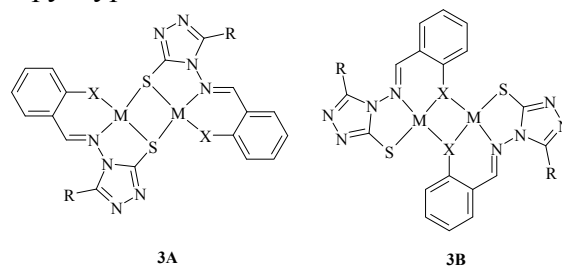
Взаимодействие **1** (Y = O) с ацетатами двухвалентных металлов протекает с депротонированием только одной группировки (XH) и приводит к образованию мооядерных комплексов **2** (схема 1).



В то же время реакция иминол **1** (Y = S) с теми же солями сопровождается депротонированием обеих протонодонорных группировок по схеме 2:



Димеры **3** могут иметь две изомерных структуры:



При этом, для X = NTs возможно только строение **3A**. Выбор между структурами **3A** и **3B** для X = O был сделан на основании результатов EXAFS исследования.

Магнетохимические измерения показали, что **3A** проявляет ферромагнитный обмен, а для **3B** характерно антиферромагнитное взаимодействие.

Работа выполнена при финансовой поддержке Президента РФ (грант НШ-363.2008.3), программы Президиума РАН «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов», программы Министерства образования и науки РФ (грант РНП.2.2.1.1/2348) и РФФИ (проект 08-03-00154).

Влияние метода синтеза на состав и строение металлокомплексов халькогеназометиновых макроциклов

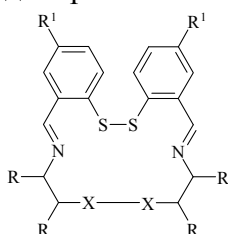
Карпова Н.А.^а, Васильченко И.С.^б, Коробов М.С.^б,
Уфлянд И.Е.^а, Гарновский А.Д.^б

^а Педагогический институт Южного федерального университета, 344010 Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, 35

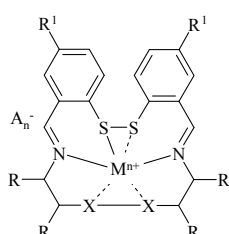
^б НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, 344090 Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/2; E-mail: vas@ipoc.rsu.ru

Одними из широко исследуемых лигандов современной координационной химии являются краун-эфиры и их аналоги.

Нами разработана методика получения новых краун-подобных азометиновых производных, содержащих N,S,X-донорные атомы (1).



1: X = S, Se, Te; R = H, benzo;
R¹ = H, NO₂



2: n = 1-4; A = Hal, NO₂

Полученные соединения являются перспективными комплексонами для широкого ряда катионов, особенно, в отличие от краун-эфиров, для промежуточных и мягких кислот Пирсона. При этом, в зависимости от природы металла-комплексобразователя, может реализоваться различное к.ч. центрального иона М с (или без) координацией халькогенных атомов Х (2).

Кроме того, обсуждаемые циклические азометины являются перспективными исходными соединениями для электросинтеза широкого круга биядерных хелатов 3 с разнообразными металлами (схема 1), среди которых особый интерес представляют димеры парамагнитных ионов металлов с селеновыми мостиковыми атомами (X = Se).

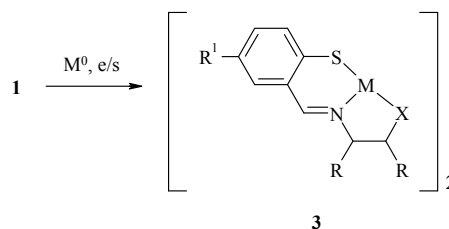


Схема 1

Впервые полученные соединения открывают новые горизонты в координационной химии азометиновых аналогов краун-эфиров и биядерных металлохелатов.

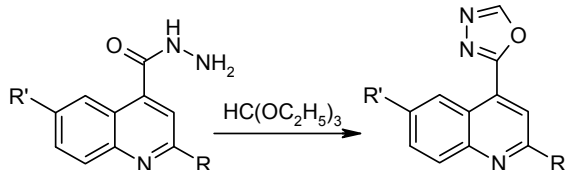
Работа выполнена при финансовой поддержке Президента РФ (грант НШ-363.2008.3), программы Президиума РАН «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов», программы Министерства образования и науки РФ (грант РНП.2.2.1.1/2348) и РФФИ (проект 08-03-00154).

Синтез замещенных 2-R-6-R'-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов

Кашаев А.Г., Зимичев А.В.

ГОУ ВПО Самарский государственный технический университет,
ул. Молодогвардейская, д. 244, гл. корпус, Самара, 443100, Россия
e-mail: fpp@samgtu.ru, тел./факс: (846) 332-20-69

В продолжение работ [1] по синтезу веществ с потенциальной биологической активностью в ряду 2,6-замещённых хинолинов циклизацией 2-R-6-R'-хинолин-4-карбогидразидов с ортомуравьиным эфиром с высоким выходом получен ряд новых 2-R-6-R'-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов:



R=CH₃, Ph, Th

R'=CH₃, Ph, OCH₃

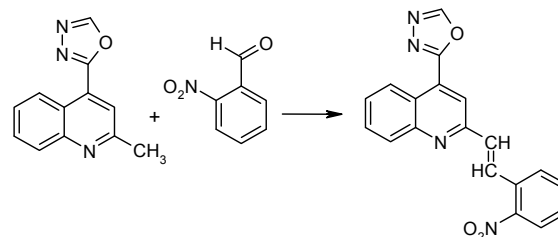
Значимость таких соединений обусловлена присутствием различных сочетаний фармакохромных заместителей (Me, OMe, Ph, Th), определяющих биологическую активность и дальнейшую синтетическую трансформацию.

Таблица 1.

Синтез 2-R-6-R'-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов

№	R	R'	Выход (%)
1a	CH ₃	H	75
2a	Ph	H	88.5
3a	Th	H	83.5
4a	CH ₃	CH ₃	79
5a	Ph	CH ₃	76
6a	CH ₃	OCH ₃	89
7a	Ph	OCH ₃	94

Дальнейшая конденсация **1a** с эквивалентным количеством 2-нитробензальдегида в уксусном ангидриде приводит к образованию 2-[(E)-2-(2-нитрофенил)этинил]-4-(1,3,5-оксадиазол-2-ил)хинолина:



Синтезирован ряд ранее неизвестных гетероциклических соединений, содержащих в своей структуре фрагменты биологически активных фармакохромных заместителей хинолинового ряда.

Строение синтезированных веществ подтверждено данными спектров ЯМР ¹H, чистота и индивидуальность – ТСХ в системе растворителей ацетон : CCl₄ (1 : 4)

Литература

1. М.Н. Земцова, А.В. Зимичев. П.Л. Трахтенберг, И.А. Бакланов. Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. 48 (10), 68 (2005).

Путь к 2-функционализированным гетероазолидинам

Кейко Н.А., Вчисло Н.В., Фунтикова Е.А.

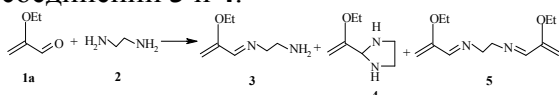
^a Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН
664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1. E-mail: keiko@irioch.irk.ru

^b Иркутский государственный технический университет, ул. Лермонтова, 83, Иркутск.

Работа посвящена синтезу и гидролизу 2-(1¹-алкоксивинил)-1,3-гетероазолидинов (**7**, **8**, **14**, **16**).

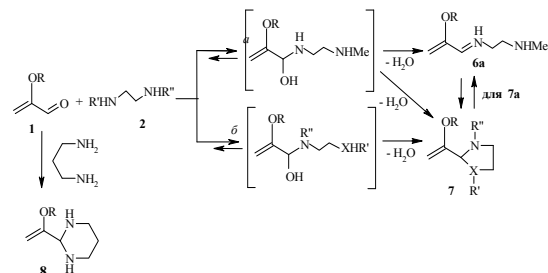
2-Алкил-1,3-тиазолидины [1], 2-ацетил-тиазолидины [2], 2-алкил-[3] и 2-ацил-1,3-оксазолидины [4] являются удобными предшественниками для синтеза лексредств и душистых веществ. Гидролитическая неустойчивость изучаемых гетероциклов важна при использовании их в качестве лекарственных средств, когда раскрытие цикла происходит в организме. Выяснение возможности синтеза новых 1,3-имидазолидинов связано со значительным интересом в настоящее время к химии и биохимическим превращениям соединений этого класса [5].

Синтез 2-(1¹-алкоксивинил)-1,3-гетероазолидинов сводится к конденсации 2-алкоксипропеналей с N,N- и N,O-1,2-бинуклеофилами [6]. При конденсации 2-этоксипропенала с диаминоэтиленом в различных растворителях при комнатной температуре образуется равновесная смесь таутомеров 2-(1¹-этоксивинил)-1,3-имидазолидина (**4**) и 2-аминоэтилимина 2-этоксипропенала (**3**) в соотношении 1:1-1.5. Третьим продуктом реакции является 1,2-бис(2¹-этоксипропенилиденамино)этилен (**5**) (8-17%). Последний быстро и количественно образуется в реакции с двукратным избытком альдегида. Методом ЯМР ¹H показано влияние нагревания на динамику цикло-цепного таутомерного равновесия соединений **3** и **4**.



Реакции 2-алкоксипропеналей с N-метил-, N,N¹-дифенилзамещенными 1,2-диаминоэтиленами и N-фениламиноэтанолом приводят только к соответствующим замещенным имидазолидинам

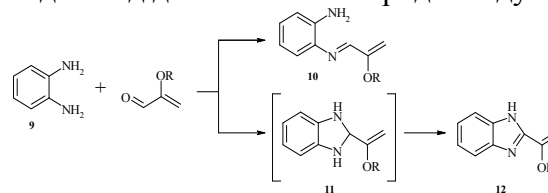
(43-95%). Микроволновое излучение значительно ускоряет эту реакцию. Так, выход целевого продукта **4c** достигает 80% за 4 мин, т. е. скорость реакции повышается в 30 раз.



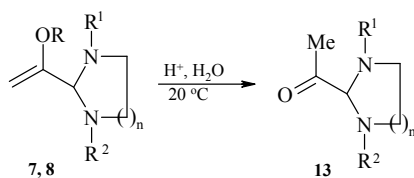
1. R = Et (a), Me (b)
2. a. X = N, R' = H, R'' = Me
b. X = N, R' = R'' = Ph
c. X = O, R' = Ph, R'' - отсут.
d. X = N, R' = R'' = -COCH₃
7. a. R = Et, X = N, R' = H, R'' = Me
b. R = Et, X = N, R' = R'' = Ph
c. R = Et, X = O, R' = Ph, R'' - отсут.
d. R = Me, X = N, R' = R'' = Ph
e. R = Me, X = O, R' = Ph, R'' - отсут.
f. R = Me, X = N, R' = H, R'' = Me

В аналогичных условиях реакции 2-алкоксипропеналей с пропилендиамином приводят к соответствующим диазинам **8**, способным в условиях перегонки и ГЖХ превращаться в 1,3-бис(2¹-алкоксипропилиденамино)пропаны с выходом до 60%.

В отличие от реакций с алифатическими β-диаминами (**2**), взаимодействие 2-алкоксипропеналей с фенилендиамином (**9**) приводит не только к ожидаемым изомерам **10** и **11**, но и к замещенным бензимидазолам **12**. Окисление бензимидазола **11**, по-видимому, происходит под действием кислорода воздуха.

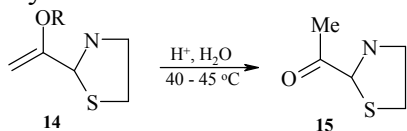


N-Метил- или N,N-дифенил-2-(1¹-этоксивинил)-1,3-имидазолидины (**7 a, b, d**) относительно легко (20 °C, 1-24 ч) и региоспецифично гидролизуются в присутствии кислоты (в количестве до 20 мол.%) по винилоксигруппе. Аналогично протекает гидролиз диазинов **8**.

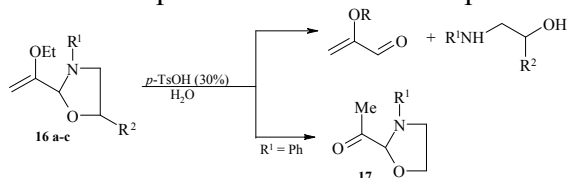


R = Me, Et; R¹ = Ph, H; R² = Ph, Me; n = 1, 2

При определении условий гидролиза 2-(1¹-этоксивинил)-1,3-тиазолидинов (**14**) обнаружено, что реакция результативна только с эквимольным или избыточным количеством CF₃COOH. При этом в водной среде происходит региоселективный гидролиз алкоксивинильной группы с образованием 2-ацетилтиазолидина (**15**) через 1 ч на 65% и через сутки на 100%.



В отличие от тиазолидина **14** его кислородные аналоги 2-(1¹-алкоксивинил)-1,3-оксазолидины (**16 a, b**) в кислой водной среде более легко протонируются по атому кислорода гетероцикла. В результате при прибавлении эквимольных количеств кислот происходит разрушение оксазолидинового кольца до исходных 2-алкоксипропеналей и аминоспиртов.



R¹ = Me, R² = H(a); R¹ = Me, R² = Me(b); R¹ = Ph, R² = H(c)

Однако в более мягких условиях (количество кислоты 15-30 мол. %) в среде CHCl₃ 3-фенил-2-(1¹-этоксивинил)-1,3-оксазолидин (**16 c**) гидролизуется до 2-ацетил-1,3-оксазолидина (**17**) за 13 дней на 90% (¹H ЯМР). При микроволновой инициации реакция ускоряется в 625 раз и может быть проведена за 0,5 ч. В результате гидролиза удалось получить 2-ацетилзамещенные гетероазолидины, являющиеся циклическими N,N-, N,S- и N,O-ацеталями метилглиоксаля, важного природного метаболита.

Литература

1. Wilmore B.H., Cassidy P.B., Walters R.L., Roberts J.C. *J. Med. Chem.*, 44, 2661 (2001).
2. Fernandez X., Fellous R., Duñach E. *Tetrahedron Letters*, 41, 3381 (2000).
3. Wagner B., Gonzalez G.I., Tran Hun Dau M.E., Zhu J. *Bioorg. Med. Chem.*, 7, 737 (1999).
4. Adami C., Couty F., Lam H., Matheeu H. *Tetrahedron*, 54, 8783 (1998).
5. M. Ishihara, H. Togo, *Synlett*, 227 (2006).
6. Кейко Н.А., Вчисло Н.В., Степанова Л.Г., Ларина Л.И., Чувашев Ю.А., Фунтикова Е.А. *ХГС*, 1809 (2008).

Трехкомпонентная гетероциклизация метилкетонов с диэтилоксалатом и ароматическими аминами – новый метод получения хинолин-2-карбоновых кислот

Кириллова Е.А., Голоцван А.В., Козьминых В.О., Гончаров В.И.

Оренбургский государственный университет, пр. Победы, д. 13, Оренбург, 460018, Россия, e-mail: kea20072007@yandex.ru

Хинолинкарбоновые кислоты и их производные могут быть получены реакциями Пфитцингера, Кнорра, Дебнера, а также Комба [1-3]. Нами предложен препаративный метод получения 4,7-дизамещенных хинолин-2-карбоновых кислот (1) трехкомпонентной сложноэфирной конденсацией эквимольных количеств метилкетонов, диэтилоксалата, натрия и *мета*-замещенных ароматических аминов при нагревании реакционной смеси в среде уксусной кислоты. Структура полученных соединений (1а-с) установлена методами ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H , масс-спектрометрии. Спектральные характеристики синтезированных соединений согласуются со строением замещенных хинальдиновых кислот (1). Реакция, по-видимому, протекает через стадию образования енаминоэфирного интермедиата (И₁). По нашим предварительным данным в результате представленной конденсации получены производные хинальдиновой кислоты (1), а не их региоизомерные производные цинхолиновой кислоты (2). Об этом, в частности, свидетельствуют различающиеся значения физических характеристик. Кроме того, данные спектра ЯМР ^1H позволяют полностью отвергнуть возможную региоизомерную структуру 4,5-дизамещенной хинолин-2-карбоновой кислоты (3).

Таблица. Характеристики 4,7-дизамещенных хинолин-2-карбоновых кислот (1)

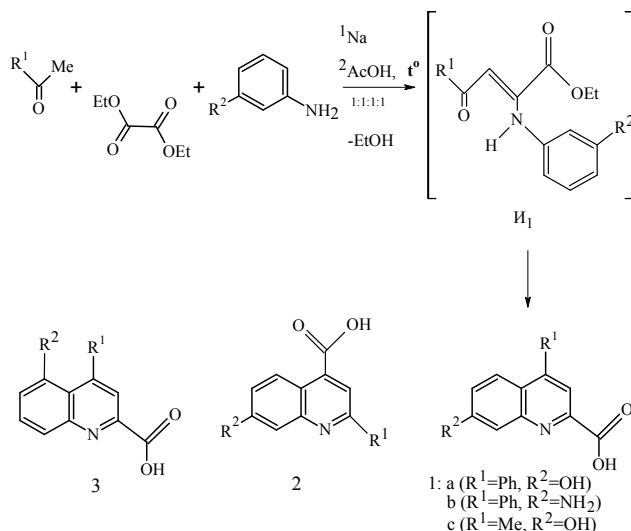
Соединение	R ¹	R ²	Т. пл.(разл.), °С	Выход, %
1a	Ph	OH	327-329	45
1b	Ph	NH ₂	184-190	25
1c	Me	OH	235-240	61

Таким образом, представленная трехкомпонентная гетероциклизация является новым региональным методом получения хинальдиновых кислот.

Работа выполнена в рамках проекта № 1.3.09 Федерального агентства по образованию РФ на 2009-2010 гг.

Литература

1. Эльдерфилд Р. Гетероциклические соединения. Т. 4. Пер. с англ. Под ред. Проф. Ю.К. Юрьева. Москва: Изд-во Иностранной литературы, 1955. 539 с.
2. Общая органическая химия. Т.8. Азотсодержащие гетероциклы. Под. Ред. Д. Бартона и У.Д. Оллиса. Пер. с англ. Под ред. Акад. Н.К. Кочеткова. Москва: изд-во «Химия», 1985. 752с.
3. Greenhill J.V. Quinolines. The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Vol. 32. Part 3. Ed. J. Gurnos. England, Chichester: Interscience Publ., J. Wiley & Sons Ltd., 1990. 565 p.

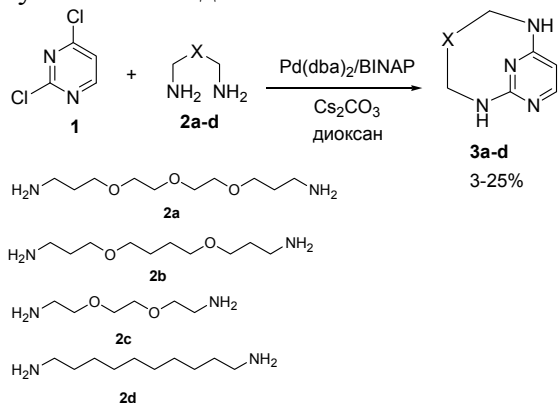


Аминирование дихлорпиримидинов оксидиаминами.

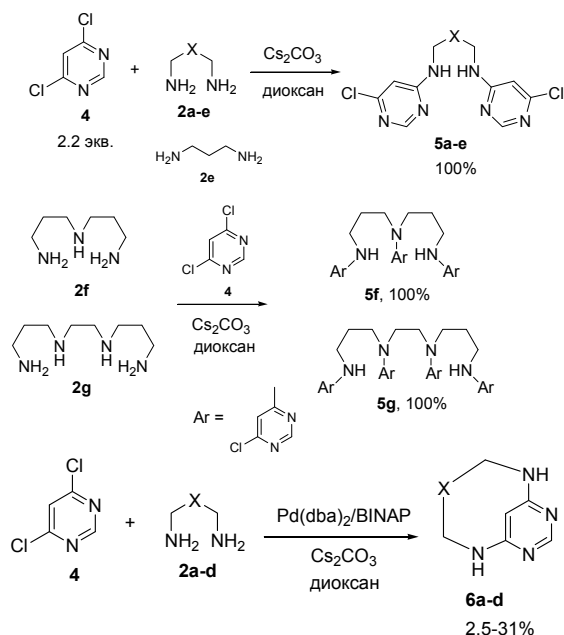
Кобелев С.М., Аверин А.Д., Белецкая И.П.

Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет
Ленинские горы, 119991, Москва, e-mail chem131@mail.ru

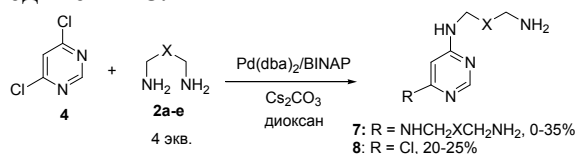
Изучение аминирования 2,4-дихлорпиримидина **1** линейными диаминами показало, что *N,N'*-бис(хлорпиримидинил)-замещенные диамины и 2,4-бис(диамино)-замещенные пиримидины легко образуются в некаталитических условиях [1]. Однако, при синтезе макроциклов взаимодействием эквимольных количеств 2,4-дихлорпиримидина **1** с диаминами **2a-d** требуется использование стандартной каталитической системы $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{BINAP}$ (8 мол%), при этом макроциклы **3a-d** образуются с выходами 3-25%.



Изучено аминирование линейными диаминами изомерного 4,6-дихлорпиримидина **4**, при этом установлено, что при взаимодействии 2 экв. данного соединения с диаминами **2a-e** соответствующие *N,N'*-бис(4-хлорпиримидин-2-ил)замещенные диамины **5a-e** образуются с количественными выходами в некаталитических условиях, а при реакции с триамином **2f** и тетрамином **2g** возможно образование соответственно трис- и тетракис(4-хлорпиримидин-2-ил)замещенных соединений **5f,g** также с количественными выходами. При синтезе макроциклов взаимодействием эквимольных количеств 4,6-дихлорпиримидина **4** с диаминами **2a-d** необходимо использование каталитической системы $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{BINAP}$ (4-8 мол%), при этом выход макроциклов **6a-d** составил 2.5-31%.



Также проведен синтез 4,6-бис(диамино)замещенных пиримидинов **7** взаимодействием 1 экв. 4,6-дихлорпиримидина **4** с 4 экв. диаминов **2a-e**, целевые соединения получены с выходами до 35%, при этом в качестве второго продукта выделены 4-амино-6-хлорпиримидины **8c-e**. Данный процесс также требует применения катализатора, в его отсутствие образуются только соединения **8**.



Работа выполнена при поддержке грантом РФФИ 06-03-32376.

Литература

1. Аверин А.Д., Улановская О.А., Белецкая И.П. ХГС, **2008**, 1418-1431.

Синтез γ -(индолил)- γ -бутиролактонов

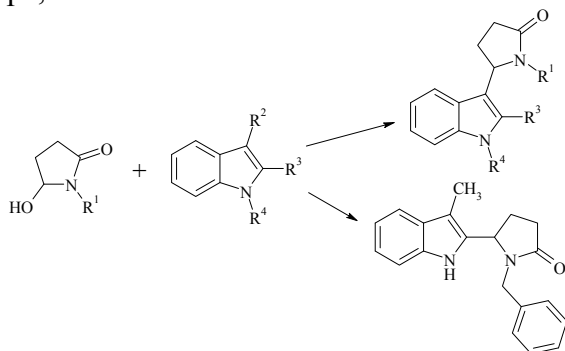
Ковров А.Э., Садовой А.В., Свиридова Л.А.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
Москва, 119992, Россия e-mail: sadovoy@mail.ru

Известно, что накопление в составе одной молекулы нескольких фармакофорных групп часто приводит к усилению и/или изменению биологической активности физиологически активных соединений. В связи с этим представляют интерес соединения, содержащие в своем составе одновременно индольное ядро и фрагмент γ -аминомасляной кислоты. Имеющиеся на данный момент в литературе сведения носят отрывочный характер и не обладают общностью [1, 2].

Ранее в нашей лаборатории был найден удобный метод синтеза непредельных аналогов искомых соединений [2].

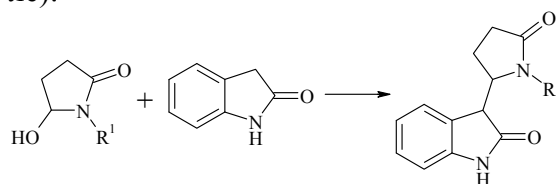
В результате распространения найденного подхода на взаимодействие индолов с 1-алкил-5-гидрокси-2-пиirroлидин-2-онами в присутствии эфира трехфтористого бора в хлороформе при комнатной температуре нам удалось разработать общий метод синтеза искомых γ -(индолил)- γ -бутиролактонов с хорошими выходами. Реакция направляется исключительно в положение 3 индольного ядра, а если оно занято – в положение 2:



$R^1 = \text{PhCH}_2, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2, \text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5, \text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}; R^2 = \text{H}, \text{CH}_3; R^3 = \text{H}, \text{CH}_3, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4; R^4 = \text{H}, \text{CH}_3.$

Строение полученных соединений подтверждено совокупностью ИК-, ЯМР ^1H - и ^{13}C -спектроскопии, а их чистота – при помощи ТСХ и элементного анализа.

В случае оксиндола кислотный катализ оказался неэффективным, но нам удалось провести реакцию с удовлетворительными выходами, применяя основные катализаторы (NaOH, нанесенный на Al_2O_3 или метилат натрия в метаноле):



Литература

1. Zaugg H.A., *Synthesis*, 1984, 85.
2. Zaugg H.A., *Synthesis*, 1984, 181.
3. А.В. Садовой, Н.П. Андрюхова, Г.А. Голубева, О.А. Пожарская, *Международная конференция по химии гетероциклических соединений, посвященная 90-летию со дня рождения проф. А.Н. Коста, 17 – 21 октября, 2005. Сборник тезисов*. М., МГУ, 2005. С. 293.

Строение и биологическая активность гетероциклических гидразонов на основе 1-гидразинофталазина

Коган В.А.^a, Попов Л.Д.^a, Левченков С.И.^b, Щербаков И.Н.^a, Зубенко А.А.^c,
Туполова Ю.П.^a, Мелкозерова И.Е.^a

^a Южный федеральный университет, ул. Зорге, 7, 344090, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail:

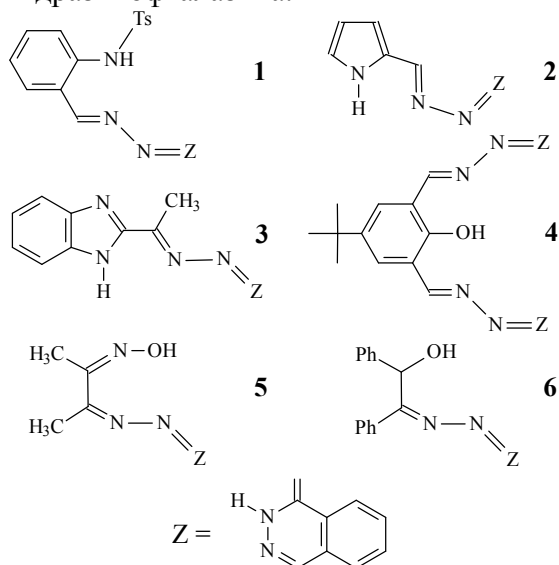
physchem@yandex.ru

^b Южный научный центр РАН, ул. Чехова, 41, 344022, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail:

s.levchenkov@rambler.ru

^c Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт, Ростовское шоссе, 346421, г. Новочеркасск, Ростовская область, Россия

Одной из причин повышенного интереса исследователей к гетероциклическим гидразинам и гидразонам является их биологическая активность, проявляемая как самими гидразонами, так и комплексами на их основе. С целью исследования биологической активности и комплексообразующей способности нами синтезирован ряд гетероциклических гидразонов типа **1** – **6** на основе 1-гидразинофталазина.



Строение соединений **1** – **6** установлено с помощью электронной, ИК и ЯМР спектроскопии. Отмечено, что все обсуждаемые гидразоны в свободном состоянии и в растворах существуют во фталазоновой таутомерной форме. Спектрофотометрическим и потенциометрическими методами определены величины pK_a гидразонов.

В рамках теории функционала плотности (DFT) выполнен квантовохимический расчет наиболее устойчивых таутомерных форм соединений **1** – **6**, конформаций гидразонов и их депротониро-

ванных форм, а также ИК спектров и констант ионизации. Отмечено хорошее согласие между рассчитанными и экспериментальными значениями pK_a .

Исследовано комплексообразование гидразонов **1** – **6** с различными солями Cu(II), Ni(II), Co(II), Zn(II), Cd(II), Fe(II) и Fe(III). Показано, что состав и строение выделенных комплексов существенно зависят от природы металла и кислотного остатка. Получены как моно-, так и биядерные комплексы, которые изучены методами кондуктометрии, ИК и ЭПР спектроскопии и магнетохимии. В биядерных комплексах Cu(II) отмечено антиферромагнитное обменное взаимодействие между ионами меди, сила которого сильно зависит от природы мостиковых атомов, в качестве которых могут выступать как фталазиновые атомы азота, так и донорные атомы альдегидного фрагмента молекулы гидразона. Для гидразонов типа **1** и **6** в некоторых случаях отмечено восстановление Cu(II) до Cu(I) и образование комплексов с продуктами окисления лиганда.

Изучена биологическая активность гидразонов **1** – **6** и некоторых комплексов на их основе. Отмечена их бактериостатическая активность по отношению к *E. coli*, особенно выраженная у гидразона типа **2**.

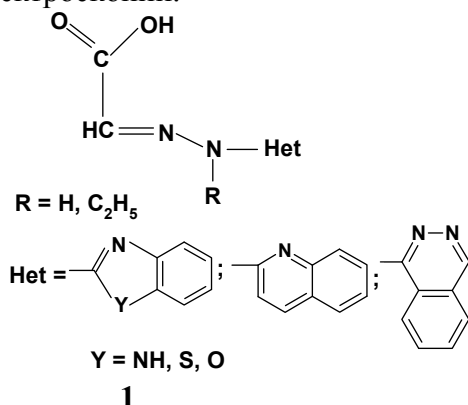
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 08-03-91316-ИНД_а).

Физико-химическое исследование гетероциклических гидразонов глиоксалевой кислоты и комплексов переходных металлов на их основе

Коган В.А., Туполова Ю.П., Попов Л.Д., Луков В.В., Мищенко А.В.,
Левченков С.И., Зубенко А.А.*, Аскалєпова О.И., Антонов А.С.

Южный федеральный университет, ул. Зорге, д.7
Ростов-на-Дону, 344090, Россия e-mail: tup_u@mail.ru
*ГНУ СКЗНИВИ, Ростовское шоссе, д.0,
Новочеркасск, 346421, Россия

С целью изучения биологической активности и комплексообразующей способности впервые синтезированы систематические ряды новых полифункциональных лигандных систем - производных глиоксалевой кислоты **1**. Состав и строение гетероциклических гидразонов подтверждены данными элементного анализа, ИК, ЯМР ^1H и электронной спектроскопии.



В ПМР спектрах гетарилгидразонов **1** отмечены следующие общие сигналы: в области 11,0 -14,0 м.д. уширенный сигнал интенсивностью 2H протонов OH- и NH-групп, который исчезает при дейтерировании; синглет (1H) в области 7,3 - 7,5 м.д. от азометинового протона и мультиплет в области 7,2-7,6 м.д. отвечающий ароматическим протонам. В ИК-спектрах гидразонов зарегистрированы две полосы поглощения от карбонильной группы $\nu_{\text{C=O}}$ (COOH): полоса средней интенсивности в области 1690-1710 cm^{-1} и сильноинтенсивная полоса в области 1650-1660 cm^{-1} , что свидетельствует о том, что исследуемые соединения находятся в различных изомерных формах.

Исключением является гидразон на основе 2-гидразиноквинолина, в котором проявляется только одна высокоинтенсивная полоса поглощения от карбонильной группы. В области 3160-3190 cm^{-1} и в области 3250-3300 cm^{-1} зарегистрированы слабоинтенсивные полосы поглощения валентных колебаний $\nu(\text{NH})$ и $\nu(\text{OH})$ соответственно. В области 1610-620 cm^{-1} отмечена среднеинтенсивная полоса поглощения азометиновой группы $\nu(\text{C=N})$, а также полоса поглощения $\nu(\text{C=N})$ гетероциклического фрагмента, которая проявляется в области 1580-1604 cm^{-1} .

Исследована комплексообразующая способность гидразонов: в зависимости от природы гетероциклического фрагмента лигандной системы и металла-комплексообразователя образуются комплексные соединения различного состава и строения. При взаимодействии гетарилгидразонов с ацетатами Ni(II) и Mn(II) выделены металлохелаты состава $[(\text{HL})_2\text{M}]$, где HL – монодепротонированная форма гидразона, а с ацетатами Cu(II), Zn(II) – $[\text{M}_2\text{L}_2]$ (M = Cu, Zn, Het – фталазинил, бензтиазолил) $[\text{CuL}]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (Het – хинолиноил, бензоксазолил), где L – дважды- и монодепротонированная форма лиганда соответственно.

Также было проведено изучение бактериостатической активности гетарилгидразонов глиоксалевой кислоты в отношении Staphylococcus aureus и Escherichia coli. Результаты исследования показали, что наибольшей активностью обладает хинолиноилгидразон глиоксалевой кислоты.

Простой метод получения ароилпирувамидов, 1,3,4,6-тетраоксосоединений и 2,5-диарилпирроло[3,2-*b*]пирролов

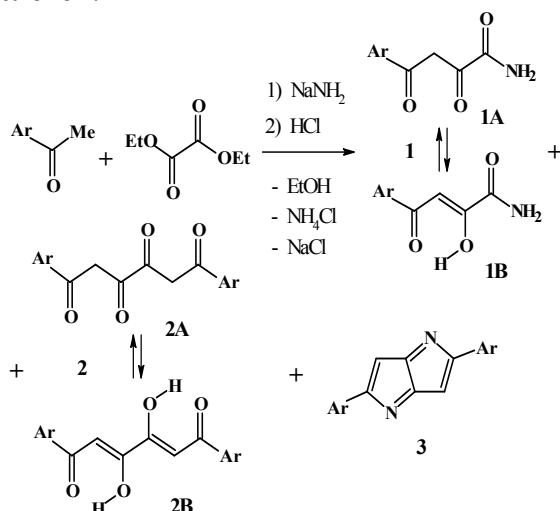
Козьминых В.О.¹, Кириллова Е.А.¹, Гончаров В.И.²

¹ Оренбургский государственный университет, пр. Победы, д. 13, Оренбург, 460018,

Россия, e-mail: kvoncstu@yahoo.com

² Ставропольская государственная медицинская академия, ул. Мира, д. 310, Ставрополь, 355023, Россия

Ароилпирувиноградные (4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2(*Z*)-бутеновые) кислоты и их производные: эфиры, амиды, гидразиды успешно используются в органическом синтезе, в том числе для получения биологически активных соединений [1, 2]. Известные методы синтеза ароилпирувамидов обычно включают несколько стадий и являются длительными и достаточно трудоёмкими. Нами разработан очень простой и удобный одностадийный способ получения первичных амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2(*Z*)-бутеновых кислот **1** (таутомерные формы **1A** и **1B**) и одновременно практически важных 1,6-диарилгексан-1,3,4,6-тетраонов **2** (таутомеры **2A** и **2B**) реакцией арилметилкетонов с диэтилоксалатом в присутствии амида натрия с последующей обработкой смеси соляной кислотой.



Кроме соединений **1** и **2** из реакционной смеси с препаративным выходом выделен необычный для таких условий продукт, структура которого соответствует 2,5-диарилпирроло[3,2-*b*]пирролам **3**.

Работа выполнена в рамках проекта № 1.3.09 Федерального агентства по образованию РФ на 2009-2010 гг.

Литература

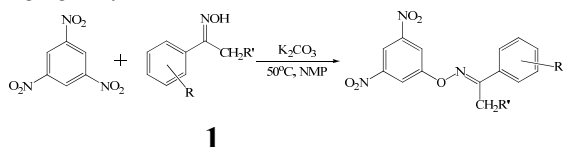
1. Перевалов С.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. (Гет)ароилпирувиноградные кислоты и их производные как перспективные "строительные блоки" для органического синтеза // Успехи химии. 2001. Т. 70. Вып. 11. С. 1039-1058.
2. Козьминых В.О., Козьминых Е.Н. Синтез, строение и биологическая активность ацилпирувиноградных кислот и их 2-иминопроизводных (обзор) // Хим.-фарм. журнал. 2004. Т. 38. Вып. 2. С. 10-20.

Синтез и фунгицидная активность 4-гидрокси-6-нитроиндолов.

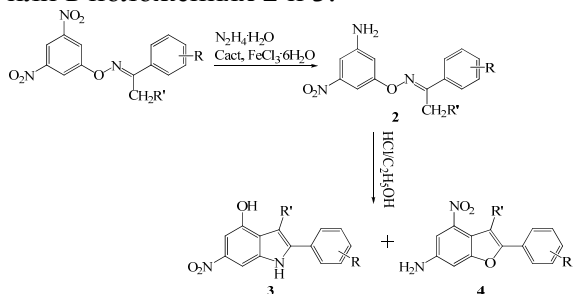
Кокуркина Г.В., Дутов М.Д., Шевелев С.А.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Ленинский пр., д.47
Москва, 119991, Россия e-mail: g-kokurk@yandex.ru

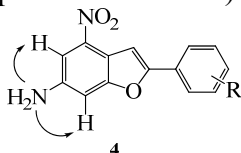
Ранее был разработан способ получения 4-гидрокси-6-нитроиндолов на основе 2,4,6-тринитробензола (ТНБ)[1]. Кетоксимы в присутствии основания, выступая в качестве О-нуклеофилов, замещают нитрогруппу в симметричном 1,3,5-тринитробензоле (ТНБ) с образованием О-(3,5-динитрофенил)-оксимов кетонов **1**.



Селективное восстановление одной нитрогруппы в соединении **1** с использованием системы $N_2H_4 \cdot H_2O + FeCl_3 \cdot 6H_2O$ [2] и последующая внутримолекулярная кислотно-катализируемая циклизация полученного О-(3-амино-5-нитрофенил)кетоксима **2** приводит к получению желаемых гидроксииндолов **3**, содержащих заместители в положении 2 или в положениях 2 и 3.

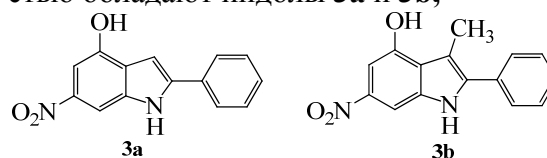


Наряду с индолами в условиях кислотно-катализируемой циклизации образуются 6-амино-4-нитробензофураны **4**. Строение последних доказано с помощью двумерной спектроскопии ЯМР 1H (эксперимента NOESY).



Была исследована фунгицидная активность синтезированных 4-гидрокси-6-нитроиндолов. Биологические испытания проводились *in vitro* на шести грибах-патогенах: *Sclerotinia sclerotiorum* (S.s.) - возбудителе белых гнилей, *Fusarium oxysporum* (F.o.), *Fusarium maniforme* (F.m.) – возбудителей фузариозов, *Helminthosporium sativum* (H.s.) – возбудителе корневых гнилей и *Venturia inaequalis* (V.i.) – возбудителе парши яблонь, *Rhizoctonia solani* (R.s.) – возбудителе ризоктониоза. В качестве питательной среды использовался картофельно-сахарозный агар. За эталон фунгицидной активности была взята активность триадимефона.

Исходя из результатов биологических испытаний, можно сделать вывод о том, что наибольшей фунгицидной активностью обладают индолы **3a** и **3b**,



Причем они существенно превосходят по активности ко всем типам грибов патогенов эталонный фунгицид – триадимифон.

Литература

- С.С. Воробьев, М.Д. Дутов, И.А. Вацадзе, Е.П. Петросян, В.В. Качала, Ю.А. Стреленко, С. А. Шевелев *Изв. АН, Сер. Хим.*, 984 (2007).
- Т. Hirashima, О. Manable, *Chem. Letters*, 259 (1975).

3(5)-Амино-4-цианопиразолы – удобные билдинг-блоки для селективного синтеза производных пиразоло[1,5-а]дигидропиримидина

Колосов М.А., Белобородов Д.А., Кулык О.Г., Орлов В.Д.

Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина
Украина, 61077, Харьков-077, пл. Свободы, 4, e-mail: kolosov@univer.kharkov.ua

Конденсация 3(5)-аминопиразолов с енонами служит удобным способом получения производных пиразоло[1,5-а]пиримидина [1]. Тем не менее, следует сделать ряд оговорок: если молекула 3(5)-аминопиразола не содержит заместителей в положениях 1 и 4, она обладает двойственной реакционной способностью и может выступать и как 1,3-С,N-, и как 1,3-N,N-бинуклеофил. При взаимодействии таких 3(5)-аминопиразолов с енонами образуются как производные пиразоло[3,4-*b*]пиридина, так и производные пиразоло[1,5-*a*]пиримидина, а также смеси этих продуктов. Если же положение 4 в молекуле 3(5)-аминопиразола занято, реакция идет селективно: образуются производные пиразоло[1,5-*a*]пиримидина.

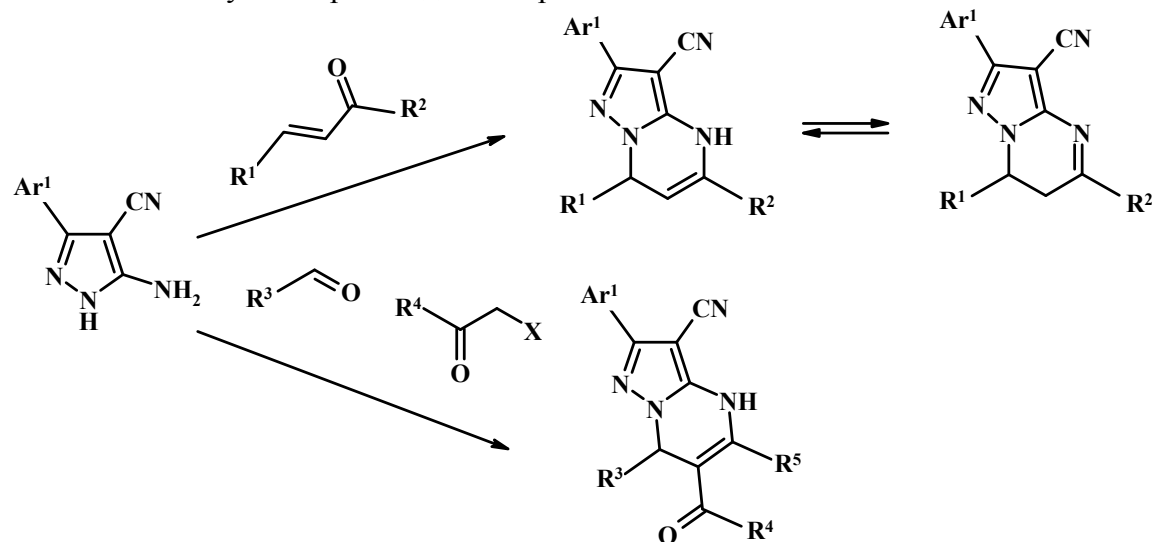
Целью настоящей работы является разработка метода, который позволит селективно получать производные пира-

зола[1,5-*a*]пиримидина с помощью введения временного заместителя в пиразольный цикл. Мы выбрали в качестве блокатора положения 4 аминокпиразола цианогруппу, так как в условиях формирования гетероциклической системы она достаточно инертна, а ее модификация и/или удаление являются более или менее рутинными операциями.

В настоящей работе мы приводим два простых и эффективных способа синтеза 3-цианодигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидинов: а) путем взаимодействия 5-амино-3-арил-4-цианопиразолов с ароматическими енонами или б) с альдегидами и дикарбонильными соединениями.

Литература

1. Орлов В.Д., Десенко С.М. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов. Харьков: Фолио, 1998. – 148 с.



R¹, R², R³ = Alk, Ar; R⁴ = Me, OEt, NR₂; R⁵ = H (X = CH(OMe)₂), Me (X = COMe)

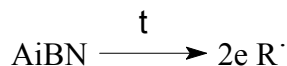
Окисление 5-аминоурацила пероксильными радикалами в этаноле

Конкина И.Г., Грабовский С.А., Кабальнова Н.Н., Муринов Ю.И.

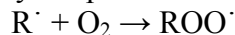
УРАН Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
Уфа 450054, пр. Октября, 71, irkonk@anrb.ru

Известно, что одним из основных факторов повреждения ДНК является процесс радикального окисления нуклеиновых оснований [1], поэтому исследование взаимодействия пиримидинов с активными формами кислорода представляется весьма актуальным.

В настоящей работе изучалось взаимодействие 5-аминоурацила (5-AmUr) с пероксильными радикалами, образующимися при термическом распаде азо-диизобутиронитрила (AIBN) при 50°C в этаноле в атмосфере кислорода. За протеканием реакции следили спектрофотометрическим методом по полосе поглощения 280 нм в спектре 5-AmUr.



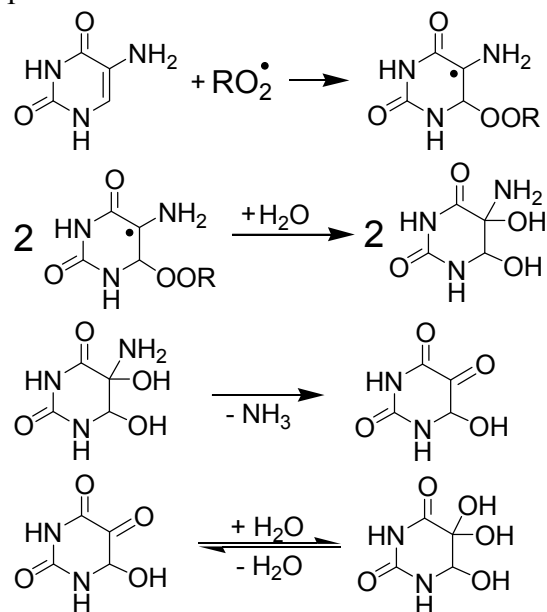
Далее радикалы R^{\cdot} с диффузионной скоростью реагируют с кислородом, образуя пероксильные радикалы:



При эквимоллярных концентрациях 5-AmUr и AIBN наблюдается полное расходование 5-AmUr, что согласуется с данными по выходу 1-карбонитрилпропан-2-радикалов (R^*) в объем при термоллизе AIBN в условиях эксперимента, т.е. $e = 0,5$.

Изучение продуктов реакции методами ЯМР ^{13}C , ВЭЖХ и хроматомасс-спектрометрии позволило сделать вывод об образовании продуктов при окислении 5-AmUr пероксильными радикалами.

Учитывая данные [2, 3], схему процесса можно изобразить следующим образом:



Работа выполнена при финансовой поддержке программы РАН ОХНМ №6.

Литература

1. Cooke M.S., Evans M.D., Dizdaroglu M., Lunec J. *FASEB. J.* 17(10), 1195 (2003)
2. Кабальнова Н. Н., Грабовский С. А., Нугуманов Т. Р., Иванов С. П., Муринов Ю. И., *Изв. АН, Сер. хим.*, (2008)
3. Mori M., Teshima S.-I., Yoshimoto H., Fujita S.-I., Taniguchi R., Hatta H., Nishimoto S.-I., *J. Phys. Chem. A*, 105(10), 2070 (2001).

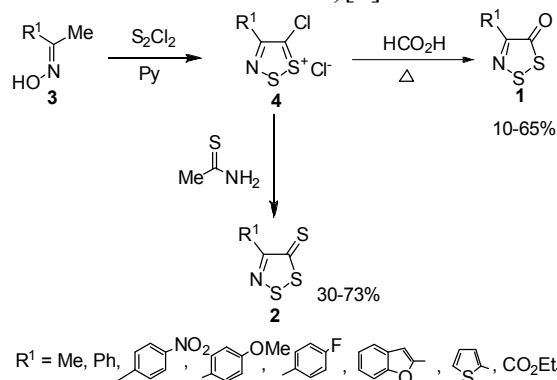
Реакция рециклизации 4-замещенных-5Н-1,2,3-дитиазол-5-кетонов и 5-тионов под действием первичных алифатических аминов.

Константинова Л.С., Большаков О.И., Обручникова Н.В., Голова С.П.
Ракитин О.А. *

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
119991 Москва, Ленинский просп., 47, E-mail: gen-21@mail.ru

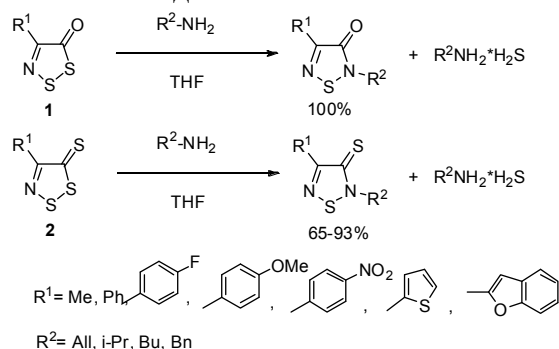
Химические превращения 4-хлор-1,2,3-дитиазол-5-кетонов и его производных активно исследуются в последнее время. На их основе был получен широкий ряд функциональных производных: *N'*-арил-*N*-алкилцианогормамидины, *N*-алкил- и *N,N*-диалкилцианотиогормамиды, *N,N*-дизамещенные мочевины, алкиламиноцианометиллены [1].

Другие 4-замещенные 1,2,3-дитиазолы до наших работ оставались недоступными для такого рода исследований. Недавно нами был разработан селективный одностадийный метод синтеза 4-замещенных, 5Н-1,2,3-дитиазол-5-кетонов **1** и 5-тионов **2** реакцией различных этаноноксидов **3** с S₂Cl₂ и пиридином в ацетонитриле с последующей обработкой соответствующим нуклеофильным реагентом (муравьиной кислотой или тиоацетамидом)[2].



С целью синтеза новых соединений мы изучили взаимодействие кетонов **1** и тионов **2** с первичными аминами.

Оказалось, что при действии амина на соединения **1** и **2** в ТГФ при комнатной температуре происходит рециклизация 1,2,3-дитиазольного цикла в 1,2,5-тиадиазольный с одновременным отщеплением сероводорода, который фиксируется в виде гидросульфида амина. Рециклизация кетонов **1** протекает количественно, рециклизация тионов **2** - с высокими выходами. Строение полученных 2,4-дизамещенных 1,2,5-тиадиазолов доказано методом РСА.



Это превращение открывает новый подход к малодоступным 1,2,5-тиадиазолам. Следует отметить, что данная реакция ранее не была известна.

1. Константинова Л. С., Ракитин О.А., *Успехи химии*, 77(6), 551 (2008).

2. L. S. Konstantinova, O. I. Bol'shakov, N. V. Obruchnikova, A. Tonga, L. Picot, V. Sopéna, I. Lanneluc, S. Sablé, V. Thiéry and O. A. Rakitin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 19, 136.

Синтез 1-карбоксимидамид-3-гетарил-5-арил(гетарил)формазанов в условиях межфазного катализа

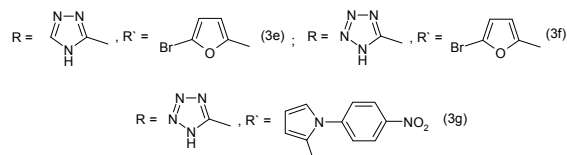
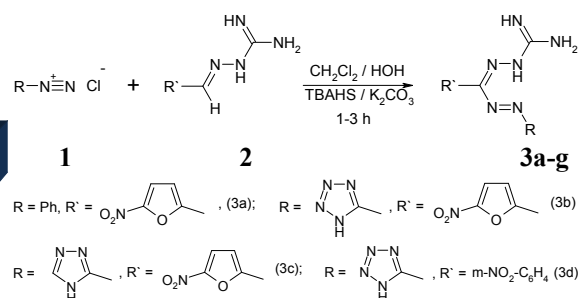
Коншин В.В., Коншина Д.Н.

Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская, д.149
Краснодар, 350040, Россия e-mail: organotin@mail.ru

Одним из наиболее распространенных методов синтеза гетарилформазанов является метод, основанный на двухстадийном конвергентном синтезе [1,2]. На первой стадии при кислотно-катализируемом взаимодействии замещенных гидразинов с арил(гетарил)карбальдегидами получают гидразоны. На второй стадии взаимодействия гидразонов с арил(гетарил)диазоний хлоридами при пониженной температуре в среде пиридина приводит к образованию формазанов. Использование пиридина осложняет выделения целевых продуктов, способствует протеканию параллельных реакций, приводящих к осмолению реакционной массы. Катрицким был разработан способ синтеза простейших 1,3,5-триарилзамещенных формазанов при проведении сочетания в двухфазной системе [3].

Нами осуществлен синтез 3-гетарил- и 5-гетарил-1-карбоксимидамидформазанов **3a-g** по схеме, основанной на сочетании соответствующих гуанидидов **2** с солями арил(гетарил)диазония **1** в условиях межфазного катализа при температуре 5-15°C с использованием тетрабутиламмония гидросульфата (ТВАНС) в качестве межфазного катализатора.

Выходы соединений **3a-g** в этих условиях составили 40-70%.



Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на закрепленном слое силикагеля. Продукты выделяли колоночной хроматографией, они представляют собой кристаллические вещества различных оттенков кирпично-красного цвета, умеренно растворимые в спирте, хорошо растворимые в пиридине, ДМФА и ДМСО.

Строение **3a-g** доказано на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК и элементного анализа.

Полученные соединения представляют интерес в качестве высокоэффективных экстрагентов для тяжелых металлов, а также перспективных тектонов для построения супрамолекулярных ансамблей.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ–проект 09-03-01024-а, 09-03-96522-р-юг-а

Литература

1. Nineham A. M., *Chem. Rev.*, 355 (1955).
2. Putter R. Formazane. *Houben–Weyl, Methoden der organischen chemie*. 1965, Vol. 10 (3), 631–694.
3. Katrizky A., Belyakov S.A., Cheng D., Durst H. D., *Synthesis*, 577 (1995).

4-Гидроксикумарин в синтезе азотсодержащих гетероциклов

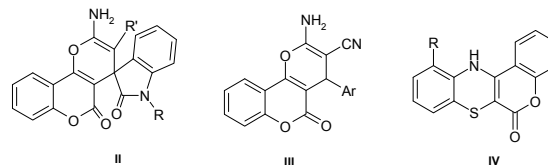
Коптева Н.И., Касенкова Т.А.

Воронежский государственный университет
Россия, 394006, Воронеж, Университетская пл. 1; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Производные кумарина привлекают внимание исследователей как вещества, обладающие широким спектром биологического действия и представляющие интерес для некоторых отраслей промышленности. Общеизвестно также важное значение других пирановых структур и азотсодержащих гетероциклов. В связи с этим синтез полигетероциклических систем, содержащих азотистые и пирановые гетероциклы, может привести к получению новых перспективных в практическом отношении веществ.

При взаимодействии 4-гидроксикумарина **I**, с *N*-замещенными 3-дицианометилен- и 3-цианокарбэтоксиметилен-2-оксиндолами образуются полигетероциклические структуры **II** ($R = H, CH_3, C_2H_5, CH_2C_6H_5, COCH_3$; $R' = CN, COOC_2H_5$).

Конденсация **I** с различными арилиденмалонодинитрилами приводит к трициклическим структурам **III** ($Ar = C_6H_5, 4-F-C_6H_4, 4-Cl-C_6H_4, 4-Br-C_6H_4, 4-CH_3-C_6H_4, 4-CH_3O-C_6H_4, 4-NO_2-C_6H_4$). Соединения **II** и **III** были также получены трехкомпонентной реакцией **I**, соответствующих оксосоединений с малонодинитрилом или эфиром циануксусной кислоты.



В результате взаимодействия **I** с 3-замещенными 2-аминотиофенолами синтезированы полигетероциклические структуры **IV** ($R = OCH_3, OC_2H_5, CH_3, Br$) с тиазиновым и пирановыми циклами.

Гетероциклизация замещенных 1,5-бенздиазепинонов-2

Коптева Н.И., Мишин Д.В.

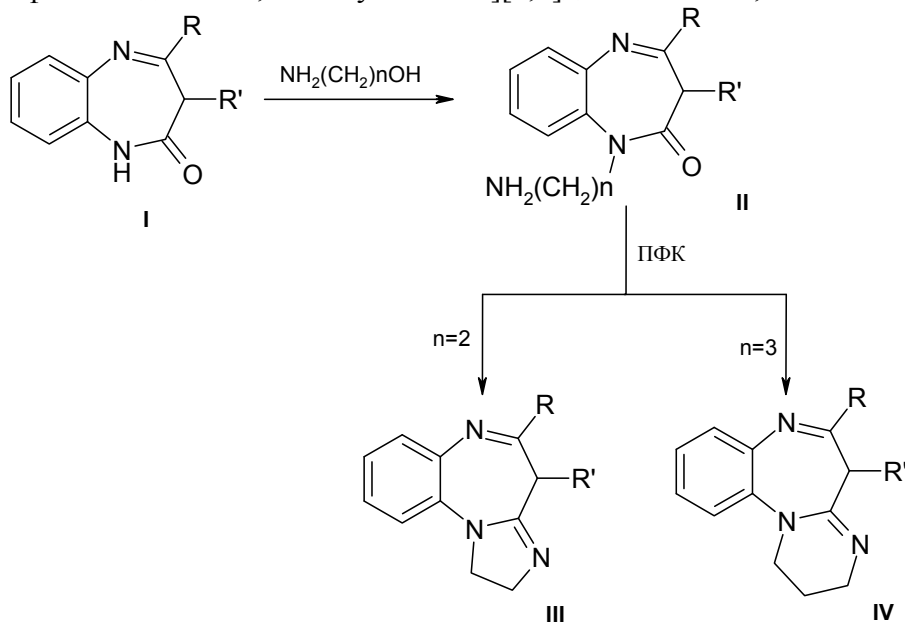
Воронежский государственный университет

Россия, 394006, Воронеж, Университетская пл. 1; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Анализ имеющихся данных показывает, что синтетические возможности лактамов использованы явно недостаточно. Особого внимания в этом плане заслуживают шести- и семичленные лактамы, гетероциклизация которых практически не изучена.

В качестве исходных соединений с лактамным фрагментом нами были использованы замещенные 1,5-бенздиазепиноны-2 **I**, полученные из доступных *o*-фенилендиамин, ацетоук-

сусного эфира и его *C*-производных, а также бензоилуксусного эфира. Осуществлено их *N*-алкилирование этаноламином и 3-аминопропанолом с последующей гетероциклизацией образующихся соединений **II**, в присутствии полифосфорной кислоты в трициклические 4-*R'*,5-*R*-2,4-дигидро-1*H*-бензо[*b*]имидазо[1,2-*d*][1,4]дiazепины **III** и 4-*R'*,5-*R*-1,2,3,5-тетрагидробензо[*b*]пиримидо[1,2-*d*][1,4]дiazепины **IV**, соответственно.



2-R-Аминоникотиноамиды в синтезе конденсированных би- и тетрагетероциклических систем

Костенко Е.С.,¹ Сидорова Е.А.,¹ Конюшкин Л.Д.,² Кайгородова Е.А.¹

¹Кубанский государственный аграрный университет, ул. Калинина, 13

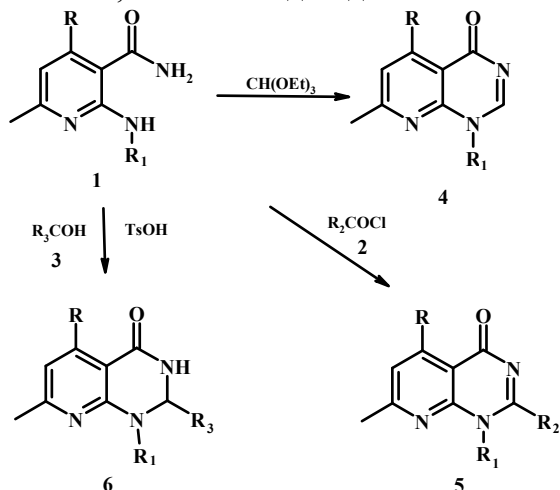
Краснодар, 350044, Россия e-mail kosten_kate@mail.ru

²Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН РФ Ленинский просп., 47

Москва, 119992, Россия. e-mail: leonidK@chemical-block.com

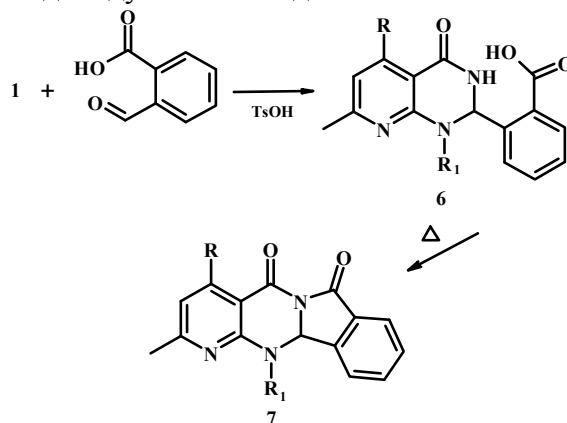
Интерес к аннелированным пириди- нам обусловлен широким спектром их практического применения. Эти соеди- нения используются в качестве лекарст- венных препаратов, например, 2,3- дигидропири-до[2,3-*d*]пиримидин-4(1*H*)- оны известны как диуретические агенты [1-4]. Конденсиро-ванные пиридины также применяются в качестве средств защиты растений [5], в органическом синтезе [6].

Взаимное расположение амина- и амидной групп 2-аминоникотиноамидов **1** обуславливает их перспективность для построения конденсированных гетеро- циклических систем. Соединения **1** ис- пользованы для аннелирования пирими- динового цикла к пиридиновому по схе- ме [NC₃N+C]. При этом в роли одноуг- леродного компонента могут выступать ортоэфир, хлорангидриды карбоновых кислот **2**, а также альдегиды **3**.



В результате получены соответст- вующие пиридо[2,3-*d*]пиримидин-4(1*H*)- оны **4**, **5** и 2,3-дигидропиридо[2,3- *d*]пиримидин-4(1*H*)-оны **6**.

Установлено, что в отличие от других альдегидов, при введении в реакцию с никотиноамидами **1** 2-формилбензойной кис-лоты в аналогичных условиях в ре- акционной смеси образуются как 2,3- дигидро-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-4(1*H*)- оны **6**, так и продукты их гетероцикли- зации в систему линейного строения - 11*b*,12-дигидропиридо[2',3':4,5]пирими- до[2,1-*a*]изоиндол-5,7-дионы **7**. Экспе- риментально найдены условия синтеза индивидуальных соединений **6** и **7**.



Литература

1. Patent 151566 USA.
2. Mohsen I. M. J. *Serb. Chem. Soc.* 56 (7), 383 (1991).
3. Monge A. J. *Heterocycl. Chem.* 29 (6), 1545 (1992).
4. Parish H.A. *J. Med. Chem.* 25 (1), 98, (1982).
5. Стрелков В.Д. *Материалы докла- дов международной научно- практической конференции*. Краснодар. 393 (2004).
6. Litvinov V.P. *Sulfur Reeports.* 13 (1), 1 (1992).

Реакция восстановительной десульфуризации в синтезе производных пиридина

Костенко Е.С.,¹ Кайгородова Е.А.,¹ Конюшкин Л.Д.²

¹Кубанский государственный аграрный университет, ул. Калинина, 13

Краснодар, 350044, Россия e-mail kosten_kate@mail.ru

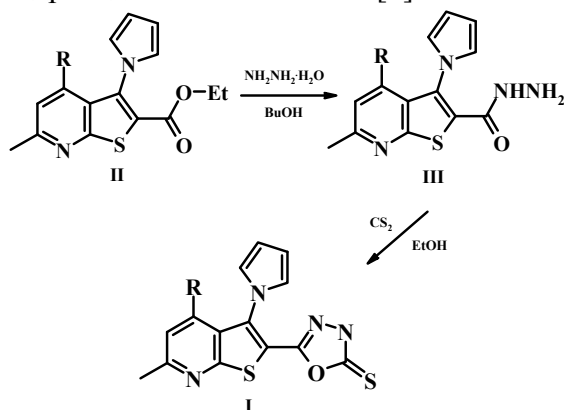
²Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН РФ Ленинский просп., 47

Москва, 119992, Россия. e-mail: leonidK@chemical-block.com

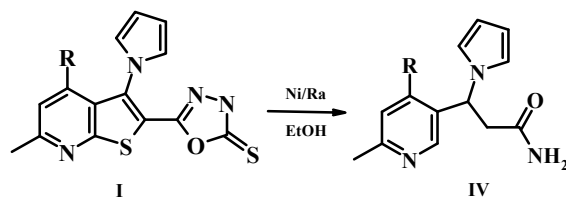
Реакция восстановительной десульфуризации под действием никеля Ренея, открытая Ж. Буго, Э. Кателеном и П. Шабрие еще в 1939 г., сыграла важную роль в установлении строения многих природных веществ, а также в синтезе органических соединений различных классов [1-3].

Проведенные исследования доказали применимость данной реакции и в ряду 2-(3-изоксазолил)тиено[2,3-*b*]пиридинов. Это позволило синтезировать 4-аминотиено[2,3-*b*;4,5-*b'*]дипиридина и 5-(4-аминопиридин-2-ил)пиридина [4].

В продолжении наших работ по изучению реакции 2-гетарилтиено[2,3-*b*]пидинов с никелем Ренея в качестве объектов исследования выбраны 5-[3-(1-пирролил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1,3,4-окса-дiazол-2-тионы **I**. Соединения **I** получены на основе этил 3-(1-пирролил)тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилатов **II** [5] через стадию образования соответствующих карбогидридов **III** аналогично [6].



Реакцию десульфуризации осуществляют при кипячении исходных соединений **I** с 10-кратным избытком никеля Ренея в этаноле.



При этом в ходе реакции помимо десульфуризации и восстановления двойной С=С связи происходит деструкция оксадиазольного цикла. В результате чего формируется пропанамидная группа соединений **IV**. 3-(3-Пиридил)-3-(1-пирролил)пропанамиды **IV** получены с выходом до 50%.

Литература

1. Wynberg H. A. *J. Am. Chem. Soc.* 78, 1958 (1956).
2. Гольдфарб Я.Л. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1, 199 (1984).
3. Получение и свойства органических соединений серы / Под ред. Бельского Л.И. – М.: Химия, 1998.
4. Костенко Е.С. *Известия Академии наук. Серия химическая.* 3, 669 (2008).
5. Кайгородова Е.А. *ХГС.* 3, 337 (1999).
6. El-Kashef H.S. *J. Heterocyclic Chem.* 37, 1521 (2000).

Электрофильное раскрытие фурана в синтезе производных хинолина

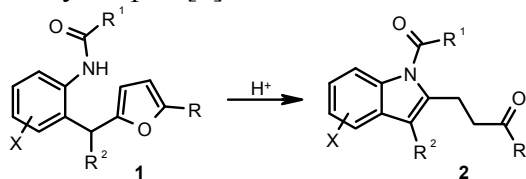
Костюкова О.Н., Циунчик Ф.А., Лысенко С.А., Бутин А.В.

НИИ ХГС Кубанского государственного технологического университета, ул. Московская, д.2
Краснодар, 350072, Россия; e-mail: alexander_butin@mail.ru

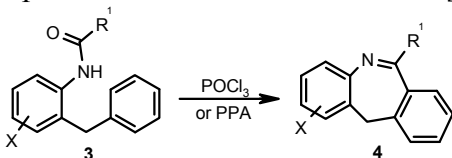
На протяжении нескольких лет нашей группой развивается общая методология построения бензаннелированных гетероциклических соединений, основанная на рециклизации *орто*-замещенных бензилфуранов. Эта реакция начинается с протонирования фуранового цикла и последующей нуклеофильной атаки заместителя в *орто*-положении ароматического кольца.

В некоторых случаях можно изменить направленность этой реакции. Так, например, обработка 2-карбоксибензилфуранов этанольным раствором хлористого водорода приводит к образованию изохромонов, а *орто*-заместитель выступает в роли *O*-нуклеофила [1]. Проведение же реакции в смеси уксусной кислоты и уксусного ангидрида в присутствии безводного $ZnCl_2$ коренным образом меняет направленность реакции, что приводит к образованию нафтофуранов, а *орто*-заместитель работает как *C*-электрофил [2].

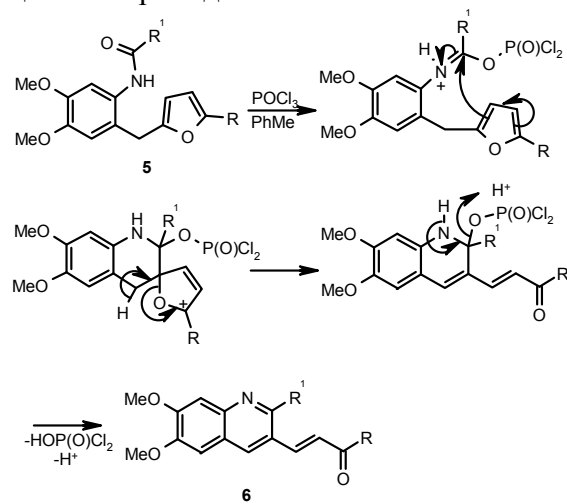
Ранее мы показали, что амиды производных 2-аминобензилфурана **1** в присутствии соляной кислоты или хлористого водорода превращаются в индолы **2**, амидная функция участвует в реакции как *N*-нуклеofil [3].



С другой стороны известно, что амиды в условиях реакции Бишлера-Напиральского проявляют свойства *C*-электрофила. В частности, дифенилметаны **3** под действием $POCl_3$ или PPA превращаются в дибензоазепины **4** [4].



В этой связи представлялось интересным изучить эту реакцию в ряду бензилфуранов. Мы установили, что бензилфураны **5** в условиях реакции Бишлера-Напиральского ведут себя иначе, чем соединения **3**. Реакция протекает через электрофильное раскрытие фуранового цикла и приводит к хинолинам **6**.



R = Me, *t*-Bu, Ar; R' = Me, Ar, Het

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 07-03-00352), министерства образования и науки РФ (проект № 2.1.1/4628) и фирмы Bayer HealthCare AG (Германия).

Литература

1. V.T. Abaev, A.S. Dmitriev, A.V. Gutnov, S.A. Podelyakin, A.V. Butin, *J. Heterocycl. Chem.*, 43, 1195 (2006).
2. A.V. Butin, V.V. Mel'chin, V.T. Abaev, W. Bender, A.S. Pilipenko, G.D. Krapivin, *Tetrahedron*, 62, 8045 (2006).
3. A.V. Butin, S.K. Smirnov, T.A. Stroganova, W. Bender, G. D. Krapivin, *Tetrahedron*, 63, 474 (2007).
4. H. Umemiya, H. Fukasawa,; M. Ebisawa, L. Eyrolles,; E. Kawachi, G. Eisenmann, H. Gronemeyer, Y. Hashimoto, K. Shudo, H. Kagechika, *J. Med. Chem.*, 40, 4222 (1997).

Литийорганические соединения 2- и 5-ацетимино-1-метилбензимидазолов

Кошкинко Ю.В.

Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону
Россия, 344090, Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/2; e-mail: yukoshch@ipoc.rsu.ru

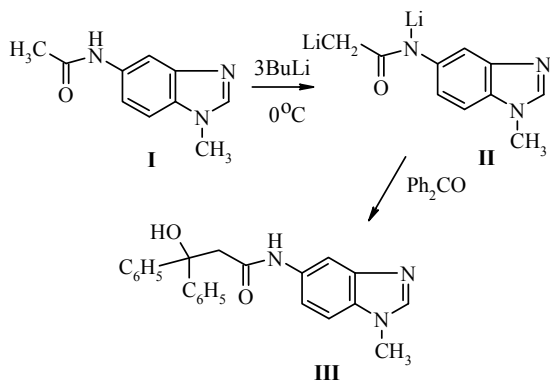
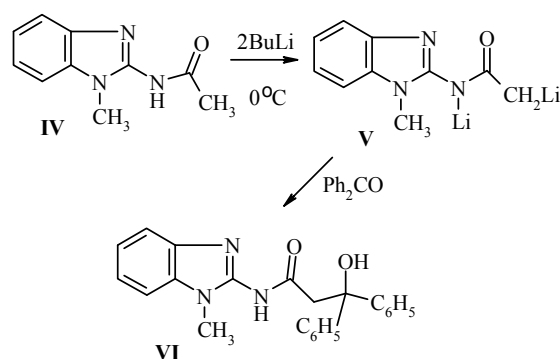
Известно, что 1-алкилбензимидазолы при действии бутиллития при минус 10 – 15 °С металлируются по положению 2 бензимидазольного кольца с образованием 2-литий-1-алкилбензимидазолов, а при 0 °С происходит присоединение бутиллития по связи C=N имидазольного кольца с образованием 1-алкил-2-бутил-2,3-дигидробензимидазолов [1]. В случае ацетиминопроизводных пиридина при действии двух молей бутиллития металлизации подвергается ацетиминогруппа с образованием дилитиевого производного по ацетиминогруппе [2].

Так как 5-ацетимино-1-метилбензимидазол имеет несколько центров, по которым при действии бутиллития могут протекать вышеуказанные превращения, было интересным изучить поведение этого соединения в этих условиях.

Нами установлено, что при обработке 5-ацетимино-1-метилбензимидазола (I) двумя или тремя молями бутиллития в

тетрагидрофуране в атмосфере аргона как при минус 10 – 15 °С так и при 0 °С металлизации подвергается только ацетиминогруппа в положении 5 с образованием дилитиевого производного II, а металлизирование по положению 2 бензимидазольного кольца или присоединение бутиллития по связи C=N не наблюдается.

В случае 2-ацетимино-1-метилбензимидазола (IV) также образуется дилитиевое производное по ацетиминогруппе V с высоким выходом.



Для идентификации дилитиевых производных II и V действием бензофенона они были превращены в соответствующие карбинолы III и VI. Строение последних подтверждено данными ¹H ЯМР и ИК спектроскопии.

Литература

1. Б.А.Тертов, Ю.В.Кошкинко// ХГС. 1988. № 2. С. 147.
2. I.T.Barnish, C.R. Hauser, J.F. Wolfe// J. Org. Chem. 1968. V.33. N5. P. 2116.

Синтез *o*-дикарбоновых кислот гетероциклических хинонов

Криушкина М.А., Борисов А.В., Шапошников Г.П.

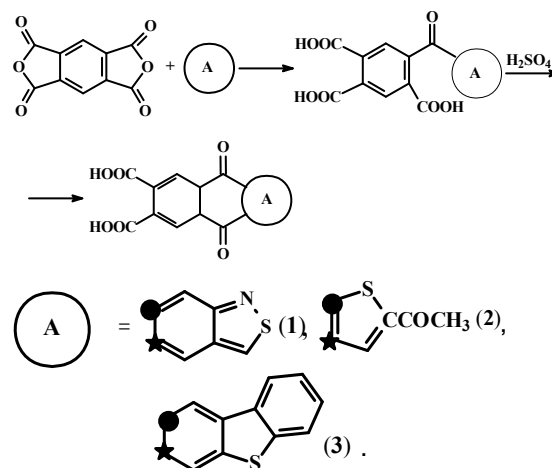
Ивановский государственный химико-технологический университет, пр. Ф.Энгельса, 7
Иваново, 153000, Россия e-mail: ttoc@isuct.ru

Химия макроциклов фталоцианинового ряда давно уже является предметом интенсивных исследований вследствие огромного значения и все расширяющегося практического применения в качестве пигментов, красителей, полупроводниковых материалов, катализаторов процессов окисления, термо- и светостабилизаторов.

Особый интерес представляют фталоцианины, аннелированные гетероциклическими хинонами, карбонильные группы которых придают способность в реакциях восстановления образовывать лейкосоединения, обладающие растворимостью в водно-щелочных средах. Однако сведения о соединениях такого рода в литературе отсутствуют. Причиной этого, на наш взгляд, является отсутствие исходных веществ для их синтеза.

Данная работа посвящена синтезу *o*-дикарбоновых кислот гетероциклических хинонов в качестве прекурсоров для получения фталоцианинов.

Синтез *o*-дикарбоновых кислот гетероциклических хинонов осуществлялся двухстадийно. На первой стадии проводили ацилирование различных гетероциклов пиромеллитовым диангидридом в присутствии $AlCl_3$ (соединения **1** и **3**) или $SnCl_4$ (соединение **2**). На второй стадии осуществляли внутримолекулярную циклизацию полученных продуктов ацилирования в присутствии H_2SO_4 (моногидрат).



● -положение ацилирования

★ -положение конденсации

Выделение и очистку кислот проводили неоднократным растворением продуктов реакции в водно-щелочном растворе с последующим осаждением целевых соединений при подкислении фильтрата.

Полученные *o*-дикарбоновые кислоты гетероциклических хинонов (**1** - **3**) представляют собой вещества светло-желтого (**1** и **2**) или белого (**3**) цветов, растворимые в водно-щелочных и органических средах.

Структура полученных соединений подтверждена данными элементного анализа, ЯМР 1H , колебательной и электронной спектроскопии.

Установлено, что полученные соединения в процессе темплатной тетрамеризации образуют фталоцианины, аннелированные гетероциклическими хинонами.

Каталитический гидрогенолиз гетероциклических соединений нефти

Кузьмина Р.И., Панина Т.Г., Мухина Л.П., Минасян Р.А.

Саратовский государственный университет, ул. Астраханская, д.83
Саратов, 410012, Россия, kuzminaraisa@mail.ru

Реакции гидрогенолиза гетероатомных соединений, лежащие в основе процесса гидроочистки углеводородного сырья, заключаются в замещении гетероатомов атомами водорода. Гидроочистка – каталитический процесс переработки нефтяного сырья под давлением водорода, предназначенный для гидрирования гетероатомных (S-, N-, O-содержащих) органических и металлоорганических соединений, а также ненасыщенных и частично конденсированных ароматических углеводородов.

Наибольшее распространение в нефтепереработке получили алюмокобальтмолибденовые, алюмоникельмолибденовые и смешанные алюмоникелькобальтмолибденовые катализаторы гидроочистки.

В данной работе исследована гидродесульфидирующая активность катализатора ИК-ГО-1, регенерированного HR-526 и приготовленного в лаборатории методом пропитки катализатора гидроочистки. Активность катализаторов изучена на лабораторной установке проточного типа при температуре 360°C. Исходным сырьем служила дизельная фракция с содержанием серы 0,65 и 0,72 % масс.

Термогравиметрические исследования показали, при значительном нагревании катализаторов (до 900°C) ни в одном из них не имеют места ни фазовые переходы, ни химические реакции в катализаторе, что свидетельствует об их термической стабильности.

Установлено, что исходный образец катализатора ИК-ГО-1 обладает слабо-развитой удельной поверхностью ($S_{уд}$ – 96 м²/г), малым объемом микропор (0,3 см³/г) с преобладанием пор размером 127 Å. Высокотемпературная активация катализатора приводит к увеличению площади его поверхности до 189 м²/г с десятикратным увеличением площади микропор и средним размером пор 104 Å.

При осернении катализатора диме-

тидисульфидом наблюдается опять снижение поверхностных характеристик катализатора: $S_{уд}$ = 156 м²/г, $S_{микропор}$ = 15 м²/г, но средний размер микропор равен 94 Å.

Все испытания активности катализатора ИК-ГО-1 проводились на одной загрузке катализатора и по завершении работ проведено исследование состояния его поверхности.

Результаты показали, что в реакционной среде, т.е. в результате работы катализатора, его поверхность даже немного развивается (с 152 до 163 м²/г) с уменьшением среднего размера пор до 91 Å.

Рентгенофазовым анализом установлено, что активным центром катализатора является сульфид молибдена, на котором может происходить активация не только серосодержащего субстрата, но и водорода.

Активированный водород через систему химических связей, создаваемых мостиковыми атомами серы, передается на адсорбированную молекулу тиофена, обеспечивая гидрирование тиофенового кольца. Образовавшаяся молекула тетрагидротиофена, будучи более основной, чем молекула тиофена, остается прочно связанной с активным центром катализатора и далее подвергается гидрогенолизу с образованием бутана, сероводорода и регенерацией катализатора.

В гидрогенолизе тиофена может принимать участие активированный водород, связанный с другими центрами активного компонента катализатора.

Из трех катализаторов при 360 °C наибольшей гидродесульфидирующей активностью обладает отрегенированный катализатор HR-526. Катализатор ИК-ГО-1 немного уступает ему, но по физико-химическим свойствам и каталитической активности они оба пригодны для глубокого гидрооблагораживания дизельной фракции нефти.

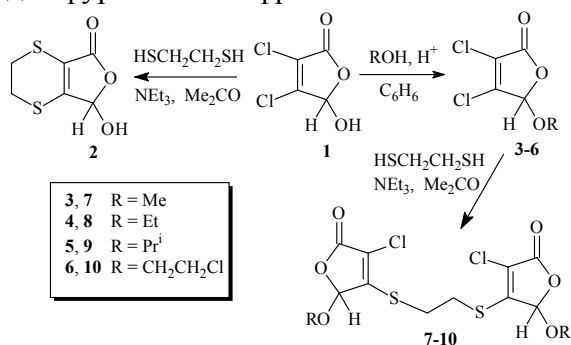
Синтез и разделение диастереомеров бис-тиоэфиров 5-алкоксипроизводных 2(5H)-фуранона

**Курбангалиева А.Р.¹, Лодочникова О.А.², Билалова Э.Г.¹, Бердников Е.А.¹,
ЧмUTOва Г.А.¹**

¹Химический институт им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета, ул. Кремлевская, д. 18, Казань, 420008, Россия, e-mail: Almira.Kurbangalieva@ksu.ru

²Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН, Казань, ул. Арбузова, д. 8, Казань, 420088

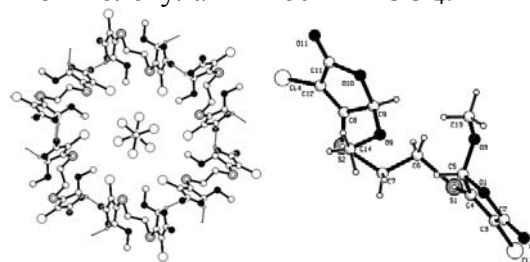
В настоящей работе изучены реакции 3,4-дихлор-2(5H)-фуранонов с этан-1,2-дитиолом. При взаимодействии мукохлорной кислоты **1** с этан-1,2-дитиолом в ацетоне в присутствии триэтиламина или в водном растворе КОН получено конденсированное бициклическое соединение **2**. Кипячение гетероцикла **1** со спиртами в бензоле в присутствии конц. серной кислоты дает 5-алкоксипроизводные **3-6**, которые реагируют с этан-1,2-дитиолом в присутствии триэтиламина (в мольном соотношении 2:1:2) с образованием новых бис-тиоэфиров **7-10** «мостикового» строения с -S-CH₂-CH₂-S- цепочкой, соединяющей два фураноновых фрагмента:



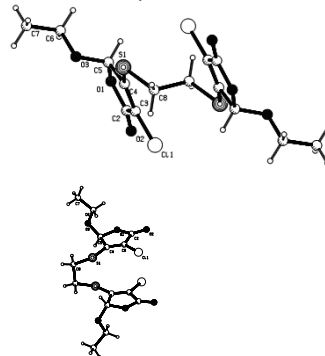
Продукты **7-10** образуются в виде двух диастереомеров в соотношении 1:1. С помощью дробной перекристаллизации из CCl₄ были выделены и закристаллизованы мезо-формы всех бис-тиоэфиров **7-10**; второй диастереомер (*dl*-форма) был индивидуализирован в случае соединений **7** и **8**. Для выделенных в чистом виде диастереомеров проведен анализ данных ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, получены все химические сдвиги и КССВ, в том числе и для спиновых систем метиленовых протонов молекул **7-10**.

Молекулярная и кристаллическая структура выделенных мезо- и *dl*-форм бис-тиоэфиров **7-10** изучена методом

рентгеноструктурного анализа, который показал, что выращенные в одинаковых условиях кристаллы соединений **7-10** различаются по габитусу, а молекулы этих соединений в кристалле находятся в разных конформациях. Мезо-форма продукта **7** кристаллизуется в виде клатрата с тетрахлорметаном в соотношении 3:1. Молекулы бис-тиоэфира образуют гексамерный ассоциат с полостью, заполненной молекулами «гостя» - CCl₄:



мезо- **7 d,l**-



мезо- **8 d,l**-

Форма кристаллов мезо-формы бис-тиоэфира **7** – гексагональные призмы; *d,l*-изомер **7** кристаллизуется в индивидуальном виде, форма кристаллов – тонкие пластинки. В случае соединения **8** из раствора CCl₄ первым кристаллизуется *d,l*-изомер (кубические призмы), далее – мезо-форма (пластинки).

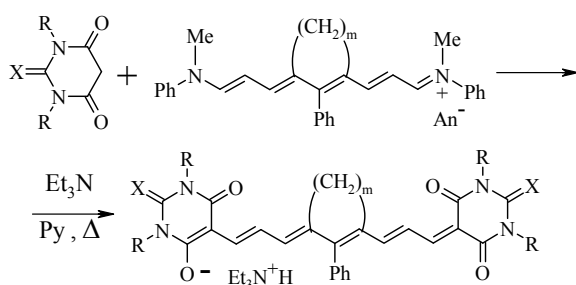
Производные барбитуровой кислоты в качестве синтонов для анионных полиметиновых красителей ближнего ИК-диапазона спектра

Курдюкова И.В., Деревянко Н.А., Ищенко А.А.

Институт органической химии НАН Украины, ул. Мурманская, 5, Киев, 02094, Украина.

Факс 380 (44) 573 26 43. e-mail: Iryna_Kurdiukova@ukr.net

На основе 1,3-диметилбарбитуровой и 1,3-диэтилтиобарбитуровой кислот синтезированы анионные красители **1** - **4**.



1, 2: X = O, R = Me; **3, 4:** X = S, R = Et
1, 3: m = 3; **2, 4:** m = 2

Максимумы поглощения в ДМСО красителей **1** и **3** достигают значений 835 и 878 нм, а **2** и **4** – 868 и 915 нм соответственно. Проведен квантовохимический анализ природы электронных переходов и распределения заряда в анионах хромофоров синтезированных красителей полуэмпирическими методами AM1 и PM3. Уникальной особенностью красителей **1** – **4** является высокая избирательность поглощения как в сильнонуклеофильных, так и сильноэлектрофильных растворителях, включая протонодонорные. Обнаружено, что форма полос красителей в метиленхлориде, в отличие от полярных растворителей, сильно зависит от природы противоиона. Это указывает на то, что они в упомянутом растворителе образуют контактные ионные пары. Столь высокая вероятность образования контактных ионных пар и столь значительные спектральные эффекты, ими обусловленные, в метиленхлориде не характерны для классических

полиметиновых красителей. Для образования довольно тесных ионных пар обычно требуются растворители гораздо менее полярные и менее сольватирующие, чем метиленхлорид, например, алифатические и ароматические углеводороды. Однако одним электростатическим влиянием противоиона в ионной паре на спектры поглощения исследуемых красителей объяснить наблюдаемые спектральные эффекты в малополярных растворителях нельзя, поскольку они приводят не только к гипсохромным сдвигам и уширению полос поглощения, но и к появлению новых коротковолновых полос. Последнее обстоятельство указывает на то, что может иметь место также химическое взаимодействие противоионов в контактных ионных парах анионных красителей. Логично предположить, что в процессе электрофильной атаки анионного хромофора катионом произойдет перенос протона от последнего к первому. По-видимому, у них протонируется сначала ионизированный атом кислорода с образованием устойчивой нейтральной мероцианиновой формы. А позже, поскольку на ряде углеродных атомов хромофора сосредоточен значительный отрицательный заряд, то протон гидроксильной группы мероцианиновой формы может мигрировать на один из углеродных атомов хромофора. Со временем таутомерное равновесие должно смещаться от мероцианиновой формы к полиеновой, как менее кислотной. Образующаяся полиеновая форма может необратимо разрушаться, например, под действием кислорода воздуха.

Тиофосфиты и дисульфиды как структурообразующие p, s - и s, s - содержащие фрагменты в гетероциклических полимерных комплексах меди(I)

Куршева Л.И., Катаева О.Н., Губайдуллин А.Т. Батыева Э.С., Синяшин О.Г.

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Каз.НЦ РАН, Россия, 420088,
г.Казань, ул.Арбузова, 8. E-mail: kursheva@iopc.knc.ru*

Фосфорорганические соединения различных типов широко используются в качестве «блоков - лигандов» для химического конструирования каталитически активных комплексов металлов. К числу наиболее перспективных относятся P,S – лиганды, в частности, теоалкилфосфиты, а также функционализированные P,N- и P,O- лиганды, способные выполнять роль полидентатных лигандов и образовывать комплексы с ионами различных переходных d-элементов, в которых в достаточно широком диапазоне возможно варьирование природы заместителя как в элементосодержащем фрагменте, так и у атома фосфора. Для этих соединений характерно разнообразное координационное поведение, в зависимости от числа донорных атомов, участвующих в координации с металлом, и пространственного строения лиганда, дающее возможность получать моно-, би- и полиядерные комплексы хелатного и молекулярного типа, а также металлосодержащие полимерные структуры, что расширяет круг новых элемент-содержащих металлокомплексов для металлоорганической химии и катализа.

С целью изучения координационных свойств P,S-содержащих лигандов на основе тиоэфиров кислот P(III) и влияния образования координационных связей P-Cu и S-Cu на строение и трансформацию лигандов в координационной сфере металла, нами изучены реакции с полидентатными триалкилтрифосфитами, диалкиламидодитио- и галоиддитиофосфитами с галогенидами и роданидом меди(I). Синтезированы ряд

координационных соединений меди(I) формулы $R'R''PSR \bullet CuX$, $X=Cl, Br, I$; $R'R''=SR$ [$R=Et$ (1); $n-Pr$ (2); $i-Pr$ (3); $n-Bu$ (4); $t-Bu$ (5); $R'=Cl$, $R''=SR$, $R=i-Pr$ (6), $R=n-Bu$ (7); $R'=NEt_2$, $R''=SR$, $R=Et$ (8), $R'R''=SR$, $R=n-Pr$, $X=SCN$ (9); формулы $(RS)_3P=S \bullet CuBr$, $R=i-Pr$ (10) и формулы $R_2S_2 \bullet CuX$, $X=Cl, Br, I$, $R=i-Pr$ (11,12); $R=Et$ (13,14); $R=n-Bu$ (15). Методом РСА установлены их структуры и возможные типы координации металла, при которых наблюдается конкуренция между атомами фосфора и серы в образовании координационной связи металл-гетероатом. Установлено, что полные тиоэфиры фосфористых кислот при комплексообразовании с галогенидами меди(I) образуют псевдо-гетероциклические полимерные комплексные соединения с бидентатным типом координации по P- и S-атомам в виде бесконечных цепочек с чередованием 4- и 6-членных гетероциклов для комплексов галогенидов меди(I) (1-8) и 6- и 8-членных гетероциклов для комплексов с роданидом меди(I) (9) или по двум S-атомам (10). Изучено влияние стерических и электронных факторов на координацию металла и структуру комплексов. Исследовано также влияние растворителя и условий проведения реакций на трансформацию лиганда в координационной сфере металла, приводящих к кардинальным изменениям как лигандов, так и самих комплексов с образованием дисульфидных комплексов кластерной структуры с чередованием 4- и 5-членных гетероциклов (11-15)

Авторы выражают благодарность Российскому Фонду Фундаментальных Исследований (грант 09-03-00006 -а) и ОХНМ РАН(Пр.6) за финансовую поддержку.

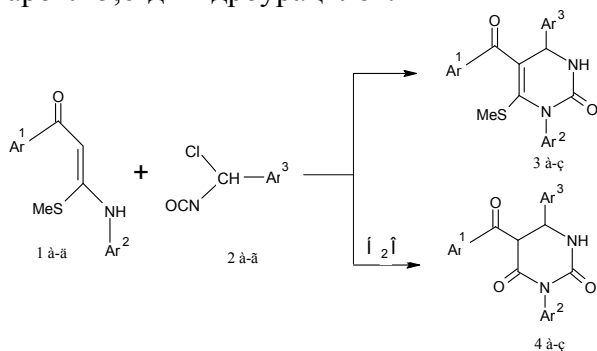
N,S- Ароилкетенацетали в синтезе новых 5-ароилдигидропиримидинов

Кушнир О.В.¹, Сукач В.А.², Вовк М.В.²

¹Черновицкий национальный университет им. Ю.Федьковича
58012, Черновцы, ул.М.Коцюбинского,2, Украина; e-mail : oleg_kushn@ukr.net
²Институт органической химии Национальной академии наук Украины 02094,
Киев, ул. Мурманская, 5; e-mail: mvovk@i.com.ua

Ранее [1] нами была предложена альтернативная реакции Биджинелли методология формирования дигидропиримидинового цикла конденсацией 1-хлорбензилизотиоцианатов с дезактивированными енаминами. В настоящем сообщении синтетические возможности метода распространены на получение других типов полифункциональных дигидро-пиримидинов на основе доступных N,S-ароилкетенацеталей [2,3].

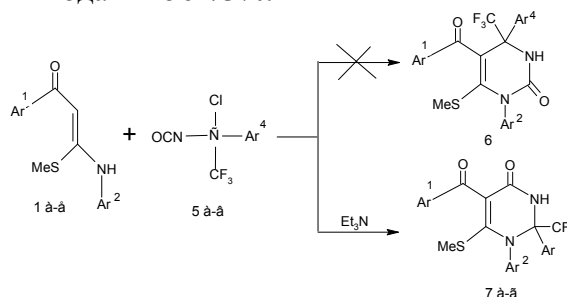
В результате проведенных исследований установлено, что N,S-ароилкетенацетали (1 а-д) реагируют с 1-хлорбензилизотиоцианатами (2 а-г) в растворе сухого толуола при комнатной температуре с образованием 5-ароил-6-метилтио-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов (3 а-з) с выходами 48-65 %. При проведении реакции в толуоле содержащем следы влаги ее продуктами являются 5-ароилдигидропиримидин-2,4(1H, 3H)-дионы (4 а-з), относящиеся к представителям практически неизвестных 5-ароил-5,6-дигидроурацилов.



- 1, Ar¹=4-ClC₆H₄ Ar²=Ph (а), 4-ClC₆H₄ (б), 4-PhOC₆H₄ (в); Ar¹=4-BrC₆H₄, Ar²=Ph (г); Ar¹=4-MeC₆H₄, Ar²=3,4-Me₂C₆H₃ (д);
- 2, Ar³=2-FC₆H₄ (а), 3-BrC₆H₄ (б), 4-NO₂C₆H₄ (в), 3,4-Cl₂C₆H₃ (г);
- 3, 4, Ar¹=4-ClC₆H₄, Ar²=Ph Ar³=4-NO₂C₆H₄(а), 4-ClC₆H₄ (б), 4-PhOC₆H₄ (в); Ar¹=Ar²=4-ClC₆H₄, Ar³=3-BrC₆H₄, (г); Ar¹=4-BrC₆H₄, Ar²=Ph, Ar³=3-BrC₆H₄ (д), 4-NO₂C₆H₄ (е), 3,4-Cl₂C₆H₃ (ж); Ar¹=4-

MeC₆H₄, Ar²=3,4-Me₂C₆H₃, Ar³=2-FC₆H₄ (з).

При использовании в подобной циклоконденсации 1-арил-2,2,2-трифтор-1-хлорэтилизоцианатов (5 а-в) меняется регионаправленность присоединения, что приводит не к образованию соединений типа (6), а структурно изомерных им 5-ароил-6-метил-2-трифторметил-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-онов (7а-г) с выходами 56-73%.



- 1, Ar¹=4-ClC₆H₄, Ar²=4-FC₆H₄ (е); 5, Ar⁴=4-FC₆H₄ (а), 4-MeC₆H₄ (б), 4-MeOC₆H₄ (в); 6, Ar¹=4-ClC₆H₄, Ar²=Ar⁴=4-FC₆H₄ (а); Ar¹=4-BrC₆H₄, Ar²=Ph, Ar⁴=4-MeC₆H₄ (б), Ar¹=4-ClC₆H₄, Ar²=4-PhOC₆H₄, Ar⁴=4-MeC₆H₄ (в); Ar¹=4-MeC₆H₄, Ar²=3,4-Me₂C₆H₃, Ar⁴=4-MeOC₆H₄ (г).

Строение синтезированных веществ подтверждено методами ИЧ, ЯМР¹H, ЯМР¹³C спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии.

Литература

1. Sukach V.A., Bol'but A.V., Sinita A.D., Vovk M.V., *Synlett*, **3**, 375 (2006).
2. Chakrasali R.T., Ila H., Junjappa H., *Synthesis*, **1**, 87 (1988).
3. Aggarwal V., Kumar A., Ila H., Junjappa H., *Synthesis*, **2**, 157 (1987)..

Удобный подход к синтезу фосфониевых производных тиазола

Кушнир В.Н., Ягодинец П.И., Скрипская О.В., Намисник И.П.

*Черновицкий национальный университет имени Юрия Федьковича
58012, г. Черновцы, ул. Коцюбинского, 2*

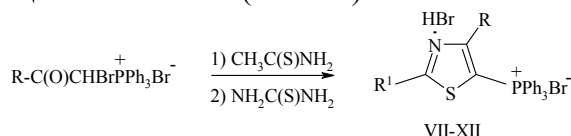
Система тиазола принадлежит разным биологически активным соединениям. Для синтеза новых производных тиазола и изучения их биоактивности нами использованы α -бромфосфониевые соли (I-VI) в реакции Ганча, которые были получены бромированием соответствующих фосфорилидов



I-VI

R = C₆H₅ (I), *n*-ClC₆H₄ (II), *n*-BrC₆H₄ (III), 3-кумаринил (IV), 3-(5,6-бензокумаринил) (V), 3-индолил (VI).

Нами найдены условия конденсации бромфосфониевых солей с тиацетамидом и тиомочевинной, в результате которых получено ряд фосфониевых замещенных тиазола (VII-XII).

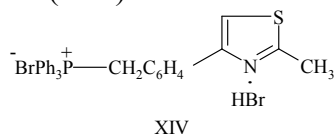


R¹ = CH₃, NH₂.

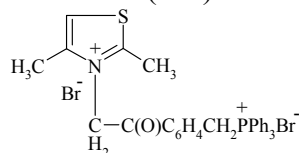
Аналогичная конденсация фосфониевой соли (XIII)



с тиацетамидом приводят к четвертичной соли (XIV)

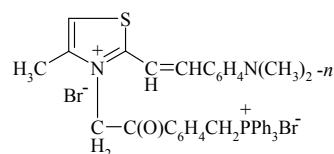


В результате алкилирования 2,4-диметилтиазола фосфониевой солью (XIII) получено фосфорсодержащее производное тиазола (XV)



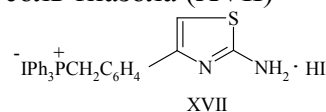
XV

Наличие в биссоли (XV) активной метильной группы во втором положении тиазольного цикла позволило провести конденсацию в среде уксусного ангидрида с *n*-диметиламинобензальдегидом, в результате которой получен стироловый краситель (XVI), максимум полосы поглощения которого находится при 500 нм.



XVI

Осуществлена также конденсация иодида *n*-трифенилфосфонийметилацетофенона с иодом и тиомочевинной, в результате которой синтезирована фосфониевая соль тиазола (XVII)



Среди синтезированных соединений найдены вещества, которые проявляют значительную антимикробную активность. Выявление связи между химической структурой и биологическим действием производных тиазола определяет возможность направленного синтеза новых активных препаратов.

Строение полученных веществ подтверждено методами ИК и ПМР спектроскопии.

Синтез оптически активных 3,7-диазацикло[3.3.1]нонанов и их применение в реакции асимметрического циклопропанирования

Латыпова Д.Р.,^a Байбулатова Н.З.,^a Хисамутдинов Р.А.,^a Муринов Ю.И.,^a Томилов Ю.В.^b

^aИнститут органической химии УНЦ РАН

Пр. Октября, д.71, Уфа, 450054, Россия e-mail: dokichev@anrb.ru

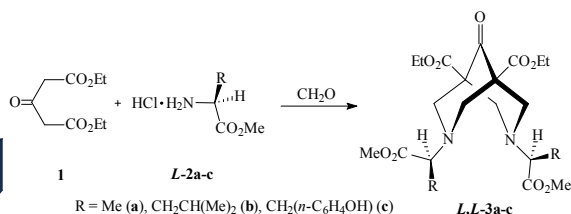
^bИнститут органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН

Ленинский просп., д.47, Москва, 119991, Россия e-mail: tom@ioc.ac.ru

Одним из путей синтеза новых конформационно жестких аналогов природных аминокислот, содержащих 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонановый фрагмент, является реакция СН-кислот с альдегидами и аминокислотами (эфирами аминокислот) по реакции Манниха.

В настоящей работе представлен однореакторный метод синтеза неприродных аминокислот, содержащих 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонановую структуру, на основе конденсации диэтилового эфира ацетондикарбоновой кислоты **1** с формальдегидом и природными аминокислотами в условиях реакции Манниха. В качестве аминокислот использовали гидрохлориды метиловых эфиров *L*-аланина (**2a**), *L*-лейцина (**2b**) и *L*-тирозина (**2c**).

При проведении реакции в системе AcONa – AcOH – NaOH при pH 4 конденсация диэтилового эфира **1** с формальдегидом и гидрохлоридами метиловых эфиров *L*-аланина (**2a**), *L*-лейцина (**2b**) и *L*-тирозина (**2c**) (мольное соотношение 1 : 4 : 2, 24 ч, 20°C) приводит к образованию 1,5-ди(этоксикарбонил)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-онов *L,L*-**3a-c** с двумя асимметрическими центрами с выходами 75, 85 и 79% соответственно.



Углы вращения $[\alpha]_D^{20}$ для гетероциклов *L,L*-**3a-c** были измерены при 20°C в хлороформе и составили: -23 (*L,L*-**3a**), -46 (*L,L*-**3b**) и -16 (*L,L*-**3c**).

В связи с тем, что хиральные комплексы представляют интерес в качестве реагентов для проведения стерео- и энантиселективных реакций синтезированы комплексы хлорида меди(II), трифлата меди(II) и хлорида палладия(II) с *L,L*-3,7-ди[2-(4-гидроксифенил)-1-(метоксикарбонил)этил]

-1,5-ди(этоксикарбонил)-3,7-дизабицикло-[3.3.1]нонан-9-оном *L,L*-**3c**.

Циклопропанирование стирола метилдизаоацетатом в присутствии 2 мол.% катализатора в CH₂Cl₂ при мольном соотношении олефин : диазоэфир равном 1 : 1 приводит с общим выходом 82% к метиловым эфирам 2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты, образующимся в виде смеси *цис*- и *транс*- изомеров в соотношении 1 : 1.7. При этом энантиомерный избыток *1R,2S*-изомера составил 79%, а энантиомерный избыток *1S,2S*-изомера – 86%.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Направленный синтез органических веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе».

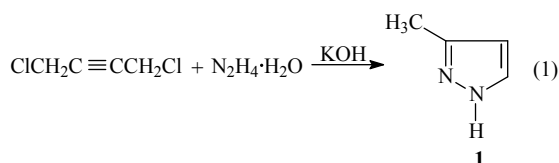
Синтез метилпиразола и его производных при реакции 1,4-дихлорбутина-2 с гидразином

Леванова Е.П., Колесников А.В., Волкова К.А., Грабельных В.А.
Руссавская Н.В., Корчевин Н.А.

Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского СО РАН,
ул. Фаворского, д.1, Иркутск, 664033, Россия e-mail: venk@irioch.irk.ru

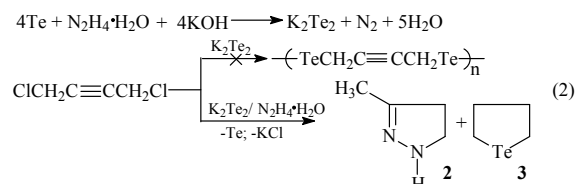
Функциональные ацетилены широко используются в синтезе пиразолов [1]. Учитывая синтетическое значение производных пиразола, а также их использование в медицине и других областях [2], мы исследовали возможность синтеза пиразола на базе ранее неизученного в этом направлении 1,4-дихлорбутина-2.

Обнаружено, что его реакция с гидразингидратом в присутствии щелочи приводит к 3(5)-метилпиразолу **1** с выходом 45 %.



Гидразин в этой реакции выступает не только в роли гетероциклизирующего агента, но и агента – восстановителя, который обеспечивает превращение фрагмента ClCH_2 – в метильную группу.

Введение в реакцию (1) дополнительно элементного теллура с целью получения теллурсодержащих олигомеров [ср.3] неожиданно привело к образованию дигидрометилпиразола **2** (41%) и теллурсодержащего гетероцикла **3** (13%) (2).



Основная часть теллура (85%) была возвращена.

Структура соединений **1-3** подтверждена спектроскопическими данными. Обсуждаются механизмы реакций (1) и (2).

Литература

1. Иванский В. И. Химия гетероциклических соединений. М.: Высшая школа, 1978, 559 с.
2. Общая органическая химия / Под ред. Бартона Д., Оллиса У.Д. Т. 8. М.: Химия, 1985, 752 с.
1. Руссавская Н.В., Леванова Е.П., Сухомазова Э.Н., Грабельных В.А., Елаев А.В., Клыба Л.В., Жанчипова Е.Р., Албанов А.И., Коротаева И.М., Торяшина Д.С.Д., Корчевин Н.А. *ЖОХ*, 76(5), 763 (2006)..

Синтез и свойства новых флуоресцентных 6-замещенных ангидридов 5-метил-5,6-дигидроциклопента[*b*]индол-9,10-дикарбоновой кислоты

Левченко П.В.,^а Шепеленко Е.Н.,^б Кузьмина Л.Г.,^в Макарова Н.И.,^а Метелица А.В.,^а Рыбалкин В.П.,^б Брень В.А.,^а Минкин В.И.^{а,б}

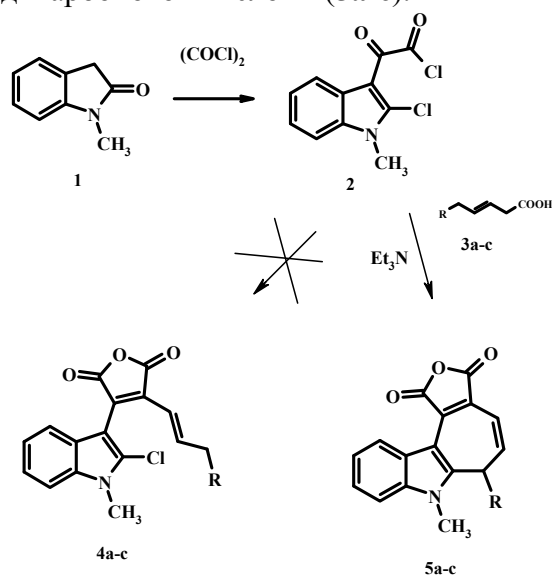
^а Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета, пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону, 344090, Россия, e-mail dubon@ipoc.rsu.ru

^б Южный научный центр Российской академии наук, ул. Чехова, 41, Ростов-на-Дону, 344006, Россия, e-mail aled@ipoc.rsu.ru

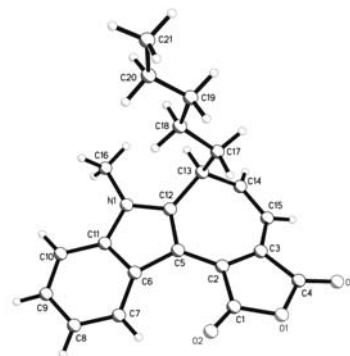
^в Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Ленинский просп., 31, Москва, 119991, Россия

В ряду производных индола известно немного реакций циклизации с образованием семичленного цикла конденсированного с индолом [1,2].

С целью получения фотохромных индолсодержащих гетероциклов была предложена следующая схема синтеза. При взаимодействии хлорангирида (2-хлор-1-метил-1*H*-индол-3-ил) глиоксальной кислоты (2) [3] в 1,2-дихлорэтано в присутствии триэтиламина, вместо ожидаемых продуктов **4а-с**, образовывались новые ангидриды 5-метил-5,6-дигидроциклопента[*b*]индол-9,10-дикарбоновой кислоты (**5а-с**).

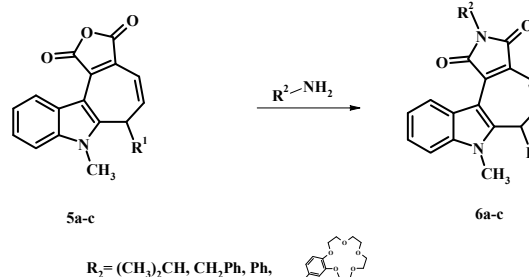


Строение полученных соединений (**5а-с**) подтверждено ИК-, ЯМР¹H-, масс-спектрометрией и элементным анализом, а структура соединения (**5с**) подтверждена также с помощью РСА.



Новый индолсодержащий тетрацикл обладают флуоресценцией.

Полученные соединения (**5а-с**) взаимодействуют с различными арил- и алкиламинами с образованием маленимидов (**6а-с**) с высокими выходами.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ (НШ-363.2008.3) и программы Президиума РАН № 18 "Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов".

Литература

1. Joseph B., Alagille D., Merour J.-Y., et al., *Chem. Pharm. Bull.* 48 (12), 1872, (2000).
2. Joseph B., Cornec O., Merour J.-Y., *Tetrahedron* 54 (27), 7765 (1998).
3. Bergman J., Carlsson R., Sjöberg B.J. *Heterocyclic Chem.*, 14, 1123, (1977).

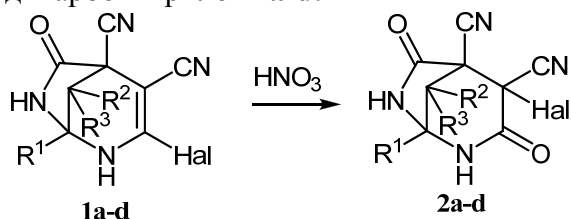
Превращения 3-галоген-6-оксо-2,7-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-4,5-дикарбонитрилов в азотной кислоте

Липин К.В., Ершов О.В., Еремкин А.В.

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, пр. Московский, д. 15
Чебоксары, 428015, Россия e-mail: lipinkost@rambler.ru

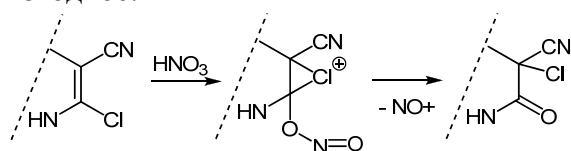
Интерес исследователей к превращениям в азотной кислоте органических соединений, в частности гетероциклов, обусловлен ее двоякими свойствами, которая кроме роли нитрующего агента может выполнять роль окислителя. Если же в молекуле органического соединения имеется нитрильная группа, то азотная кислота может способствовать ее гидролизу.

Нами обнаружено, что при кипячении в 57-60 % азотной кислоте в течение 5-10 мин 3-галоген-6-оксо-2,7-диазабицикло-[3.2.1]окт-3-ен-4,5-дикарбонитрилов **1a-d** наблюдается миграция галогена с образованием 4-галоген-3,6-диоксо-2,7-диазабицикло[3.2.1]октан-4,5-дикарбонитрилов **2a-d**:



Стоит отметить, что даже в таких жестких условиях сохраняется диазабициклический скелет и не происходит гидролиза цианогрупп, что указывает на устойчивость данной системы.

Мы считаем, что миграция галогена осуществляется через хлорониевое производное:



Интересно, что в случае иодпроизводных **1e,f** наблюдается не только миграция галогена, а еще и отщепление с заменой на гидроксильную группу:

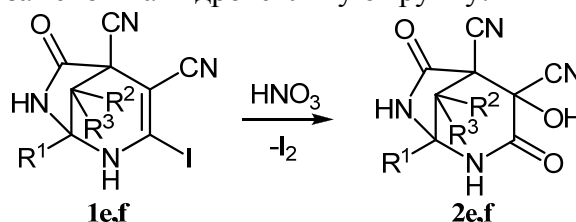


Таблица 1. Соединения **1a-f** и **2a-f**

Соединение	R ¹	R ²	R ³	Hal
1a, 2a	Me	Me	Me	Cl
1b, 2b	Me	Me	Me	Br
1c, 2c	(CH ₂) ₄		Me	Cl
1d, 2d	(CH ₂) ₄		Me	Br
1e	Me	Me	Me	I
1f	(CH ₂) ₄		Me	I
2e	Me	Me	Me	-
2f	(CH ₂) ₄		Me	-

Структуры всех соединений предположены на основании ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопии и масс-спектрометрии. Структура соединения **2e** доказана методом РСА.

Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования Чувашской республики в области нанотехнологий за исследование ИК- и масс-спектров.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №08-03-97015 р-Поволжье-а).

Синтез 2,4-диалкил-6-гидроксиалкил-1,5-дифенилгликольурилов

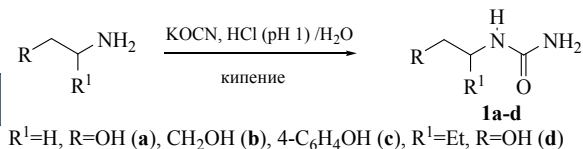
Ложкин П.В., Баранов В.В., Газиева Г.А., Кравченко А.Н.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Ленинский просп., д.47
Москва, 119991, Россия e-mail gaz@server.ioc.ac.ru

Известно, что 2,4,6,8-тетраалкил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дионы (2,4,6,8-тетраалкилгликольурилы) обладают широким спектром биологической активности [1, 2]. Гликольурилы с фенильными группами при мостиковых атомах углерода C(1) и C(5) действуют на монооксигеназную систему печени [3]. Недавно показано, что введение к одному из атомов азота гликольурила карбоксипропильного фрагмента приводит к проявлению анксиолитического и антигипоксического эффектов [4]. Поэтому исследования в области замещенных, в том числе функционально замещенных, гликольурилов продолжают быть актуальными.

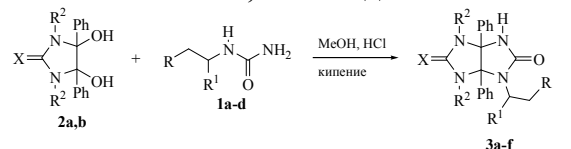
В настоящей работе изучены реакции 4,5-дигидрокси-1,3-диалкил-4,5-дифенилимидазолидин-2-онов(тионов) с уреидоспиртами с целью разработки методов синтеза гликольурилов, в которых в одной молекуле сочетаются как алкильные и фенильные, так и гидроксиалкильные заместители. В качестве исходных соединений использовали уреидоспирты различного строения и 4,5-дигидрокси-1,3-диалкил-4,5-дифенилимидазолидин-2-оны(тионы) (ДГИ).

Уреидоспирты **1a-d** получены *N*-карбамоилированием гидрохлоридов соответствующих аминспиртов KOCN при кипячении в H₂O в течение 30 минут [5].



Конденсацию ДГИ **2a,b** с уреидоспиртами **1a-d** осуществляли в метаноле в присутствии HCl при температуре кипе-

ния в течение часа. В результате получены целевые гликольурилы **3a-d** или их 3-тиоксоаналоги **3e,f** с выходами 60-90%.



1 R¹=H, R=OH (a), CH₂OH (b), 4-C₆H₄OH (c), R¹=Et, R=OH (d), 2 R²=Me, X=O (a), R²=Et, X=S (b), 3 R²=Me, X=O, R¹=H, R=OH (a), CH₂OH (b), 4-C₆H₄OH (c), R¹=Et, R=OH (d), R²=Et, X=S, R¹=H, R=OH (e), 4-C₆H₄OH (f)

Таким образом, разработаны методы синтеза 2,4-диалкил-6-гидроксиалкил-1,5-дифенилгликольурилов и их 3-тиоксоаналогов с высокими выходами. В настоящее время ведется изучение их биологической активности.

Работа выполнена при поддержке программы ОХНМ РАН ОХ-9.

Литература

1. Лебедев О.В., Хмельницкий Л.И., Епишина Л.В., Суворова Л.И., и др., *В сб.: Целенаправленный поиск новых нейротропных препаратов*, Зинатне, Рига, 1983. С. 81.
2. Машковский М.Д., *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва, 2005, 1, С. 86.
3. Бакибаев А.А., Ахмеджанов Р.Р., Яговкин А.Ю., Новожеева Т.П., Филимонов В.Д., Саратиков А.С., *Хим.-фарм. журн.*, 27(6), 29 (1993).
4. Вихарев Ю.Б., Аникина Л.В., Чикунов И.Е., Сигачев А.С., Кравченко А.Н., Шкляев Ю.В., Махова Н.Н., *Вопросы биологической, медицинской и фарм. химии*, (2), 12 (2006).
5. Кравченко А.Н., Максарева Е.Ю., Беляков П.А., Сигачев А.С., Чегаев К.Ю., Лысенко К.А., Лебедев О.В., Махова Н.Н., *Изв. РАН. Сер.хим.*, (1), 180 (2003).

Синтез биологически активных 3-аминопирролидин-2-онов

Ложкин С.С.,^a Петров Д.В.,^a Докичев В.А.,^a Томилов Ю.В.,^b Нефедов О.М.^b

^aИнститут органической химии УНЦ РАН

Пр. Октября, д.71, Уфа, 450054, Россия e-mail: dokichev@anrb.ru

^bИнститут органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН

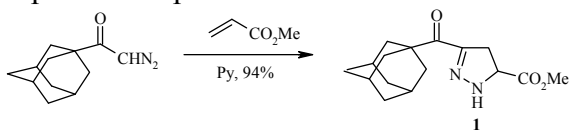
Ленинский просп., д.47, Москва, 119991, Россия e-mail: tom@ioc.ac.ru

В настоящее время большое внимание уделяется поиску новых методов построения пирролидин-2-онного цикла, являющегося фармакофорной группой многих биологически активных веществ.

Нами показано, что использование методологии 1,3-диполярного циклоприсоединения диазосоединений к олефинам и последующего каталитического гидрирования образующихся пиразолин-карбоксилатов является эффективным подходом к синтезу полициклических 3-аминопирролидин-2-онов.

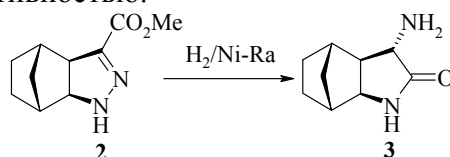
Найдены новые эффективные катализаторы (основания Льюиса - NEt_3 , ДМФА, N,N -диметиланилин, 4-(диметиламино)пиридин, $\text{P}(\text{OPr}^i)_3$, PPh_3) 1,3-диполярного циклоприсоединения диазосоединений к $\text{C}=\text{C}$ -связи.

Применение оснований Льюиса, в частности пиридина, в качестве растворителя способствует как уменьшению времени реакции, так и более селективному протеканию процесса. Так, 1-(1-адамантил)-2-дiazоэтанон реагирует с метилакрилатом в среде пиридина (60°C , 12 ч), давая с выходом 94% метил-3-(1-адамантилкарбонил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоксилат **1**.



Установлено, что в ряду изученных реагентов и методов, нашедших широкое применение в практике органического синтеза при восстановлении $\text{C}=\text{N}$ - и $\text{N}=\text{N}$ -связей наиболее эффективным является способ каталитического гидрирования

метил-1H-пиразолин-3-карбоксилатов с помощью водорода (65-100 атм.) в присутствии Ni-Ренея при 100°C . Осуществлен целенаправленный синтез новых гетероциклических соединений, содержащих 3-аминопирролидиноновый фрагмент, и выявлены вещества, обладающие высокой антиаритмической и антивирусной активностью.



Проведены исследования 5-амино-экзо-3-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-4-она **3**, обладающего противовоспалительной, анальгетической, антиаритмической и ноотропной активностью и по антиаритмической активности, низкой токсичности и широте терапевтического действия превосходящего применяемые в настоящее время антиаритмические препараты [1].

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Отделения химии и наук о материалах РАН «Теоретическое и экспериментальное изучение природы химической связи и механизмов важнейших химических реакций и процессов».

Литература

1. Петров Д.В., Горпинченко В.А., Шафикова Е.А., Зарудий Ф.С., Басченко Н.Ж., Хисамутдинова Р.Ю., Макара Н.С., Вахитов В.А., Вахитова Ю.В., Чжан Вейму, Алимбеков Р.И., Докичев В.А., Томилов Ю.В., Нефёдов О.М., Пат. РФ 2281938; *Б.И.*, № 23 (2006).

Закономерности циклоконденсаций N-арил-3-оксобутантиоамидов с 2-аминоазолами(азинами)

Майборода Е.И., Брицун В.Н.*

Киевский национальный университет технологий и дизайна

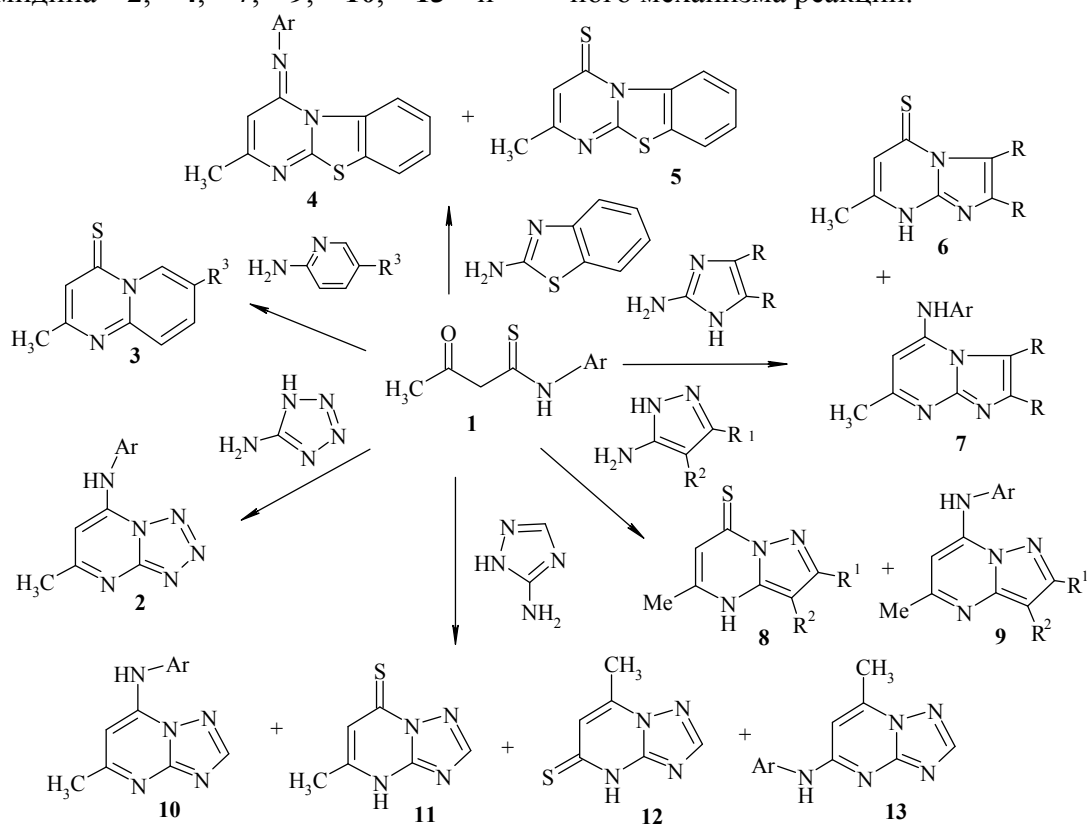
01011 Украина, г. Киев, ул. Немировича-Данченка, 2

*Институт органической химии НАН Украины

02660 Украина, г. Киев-94, ул. Мурманская, 5; e-mail: bvn1967@rambler.ru

Исследована региоселективность гетероциклизаций N-арил-3-оксобутантиоамидов **1** с 2-аминоазолами и 2-аминоазидами (3-амино-5-R-триазолами, 3-амино-4-R¹-5-R²-пиразолами, 5-аминотетразолом, 2-аминотиазолом, 2-аминобензимидазолом), которая может осуществляться с образованием бициклических производных 4-ариламинопиримидина **2**, **4**, **7**, **9**, **10**, **13** и

пиримидин-4-тиона **3**, **5**, **6**, **8**, **11**, **12**. Установлено, что направление реакции зависит от таких факторов, как природа заместителей в фенильных кольцах исходных тиоамидов, присутствие протонодонорного растворителя и основность азотсодержащего 1,3-динуклеофила [1, 2]. На основании полученных данных предложена схема вероятного механизма реакции.



Ar = Ph, 4-CH₃OC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 3-ClC₆H₄, 3-CF₃C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄;

R=R=H, R+R= CH=CH-CH=CH; R¹= H, CH₃; R²= H, CN; R³ = H, CH₃, Br

Литература

1. Майборода Е.И., Брицун В.Н., *ЖОрХ*, 44, 1213 (2008).
2. Брицун В.Н. *ЖОрХ*, 44, 1550 (2008).

Металлокомплексы дипирролилметенов: влияние структуры гетероциклического лиганда, природы иона металла и сольватирующей среды на спектральные характеристики соединений

Марфин Ю.С.¹, Румянцев Е.В.¹, Антипа Е.В.^{1,2}

¹Ивановский государственный химико-технологический университет, пр. Ф. Энгельса, д. 7
Иваново, 153000, Россия e-mail: evr@isuct.ru

²Институт химии растворов РАН, ул. Академическая, д. 1
Иваново, 153045, Россия e-mail: eva@isc-ras.ru

Линейные олигопирролы относятся к весьма перспективным гетероциклическим соединениям, что, главным образом, связано с относительной легкостью образования ими различных химических форм – солей, металлокомплексов. Из линейных олигопирролов наибольшее распространение получили дипирролилметены, координационные соединения которых представляют большой интерес в связи с возможностью их использования в качестве ограничителей интенсивного лазерного излучения, препаратов противораковой и фотодинамической терапии, флуоресцентных меток и сенсоров.

Нами были синтезированы и идентифицированы комплексы дипирролилметенов с *p*-, *d*- и *f*-элементами и изучены их физико-химические свойства.

Исходными соединениями для синтеза металлокомплексов служили гидробромиды дипирролилметенов и соли металлов в метаноле, а также эфират трифторида бора. Депротонирование гидробромидов осуществляли по реакции с триэтиламин. За образованием комплексов в реакционной смеси следили по исчезновению полосы исходного лиганда ($\lambda \sim 440$ нм) и прекращению роста интенсивности полосы металлокомплекса ($\lambda \sim 480\text{--}512$ нм). После проведения синтеза реакционную смесь упаривали, основной продукт выделяли и очищали хроматографически. Полученные соединения охарактеризованы с использованием элементного анализа, ЭСП, ИК- и ¹H ЯМР-спектроскопии.

В настоящей работе основное внимание уделено спектральным и фотофизическим свойствам синтезированных соединений в органических растворителях. Обсуждается влияние таких факторов, как изменение природы периферийных заместителей в α -, β - и *мезо*-положениях лиганда, природа комплексообразователя и сольватирующей среды на спектры поглощения и флуоресценции полученных соединений.

В частности, для комплексов с *d*-элементами наблюдаются батохромные сдвиги длинноволновой полосы поглощения в зависимости от катиона-комплексообразователя в следующем ряду [CdL₂] – [ZnL₂] – [CoL₂], что является следствием более сильной поляризации π -электронной системы лиганда при упрочнении координационных связей. Наибольшее длинноволновое смещение для комплекса [CoL₂] связано, по-видимому, с образованием π -дативной связи Co–L. Ковалентные комплексы бора [BF₂L] имеют самое длинноволновое поглощение ($\lambda_{\text{max}} \sim 531$ нм).

Изменение природы алкильного замещения практически не оказывает влияния на положение длинноволновой полосы поглощения металлокомплексов, а вот замена алкила в β -положении на –Cl приводит к резкому уменьшению λ_{max} .

Более подробно результаты работы обсуждаются в докладе.

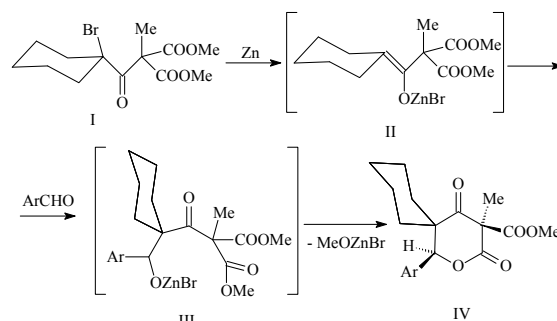
Работа выполнена при поддержке Аналитической ведомственной целевой программы «Развитие научного потенциала высшей школы (2009–2010 гг.)» (проект № 2.1.1/827).

Синтез метиловых эфиров 1-арил-4-метил-3,5-диоксо-2-окса-спиро[5.5]ундекан-4-карбоновых кислот реакцией Реформатского

Мелехин В.С., Кириллов Н.Ф., Вахрин М.И.

Пермский государственный университет, ул. Букирева, д.15
Пермь, 614990, Россия e-mail: kirillov@psu.ru

Ранее было установлено, что диметил-овый эфир 2-(2-бром-2-метилпропаноил)-2-метилмалоновой кислоты взаимодействует с цинком и ароматическими альдегидами с образованием метиловых эфиров 6-арил-3,5,5-триметил-2,4-диоксотетрагидропиран-3-карбоновых кислот [1]. С целью получения подобных соединений со спироуглеродными атомами нами была изучена реакция диметилового эфира 2-(1-бромциклогексилкарбонил)-2-метилмалоновой кислоты (I) с цинком и ароматическими альдегидами. Как показали наши исследования, цинк-енолят (II), полученный при взаимодействии соединения (I) с цинком, присоединяется к карбонильной группе ароматических альдегидов с образованием бромцинк-алкоголятов (III). Последние в ходе реакции с выделением бромцинкметилата циклизуются, образуя с выходами 45 – 65% метиловые эфиры 1-арил-4-метил-3,5-диоксо-2-окса-спиро[5.5]ундекан-4-карбоновых кислот (IV).



Строение полученных соединений подтверждено данными ИК и ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, включая 2D эксперименты, по которым было установлено, что метильная группа и атом водорода у первого атома углерода находятся по одну сторону тетрагидропиранового кольца.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 07-03-96035).

Литература

1. Щепин В.В., Фатыхова Ю.Х., Кириллов Н.Ф., Русских Н.Ю., Литвинов Д.Н., *ЖОрХ*, 36(8), 1156 (2000).

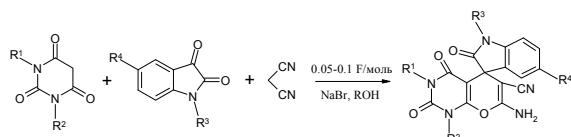
Электрокаталитические мультикомпонентные реакции с участием барбитуровых кислот: синтез спиро[индол-3,5'-пирано[2,3-d]пиримидинов]

Меркулова В.М., Иловайский А.И., Элинсон М.Н., Никишин Г.И.

Учреждение Российской академии наук Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
Ленинский проспект, д.47, Москва, 119991, Россия e-mail: merk68@mail.ru

Барбитуровая кислота и ее производные, обладающие С-Н кислотностью, широко используются в современном органическом синтезе. Многочисленные производные барбитуровой кислоты нашли применение в медицине в качестве снотворных, седативных, противосудорожных препаратов, иммуностропных средств, антисептиков [1].

В настоящей работе исследованы электрокаталитические мультикомпонентные реакции с участием барбитуровой кислоты и ее N-замещенных производных. Установлено, что электрохимически индуцированная мультикомпонентная трансформация барбитуровых кислот, изатина и малонитрила в спиртах в бездиафрагменной ячейке в присутствии бромида натрия в качестве электролита приводит к образованию 2,2',4'-триоксо-1,1',2,2',3',4'-гексагидроспиро-[индол-3,5'-пирано[2,3-d]пиримидинов] с выходом по веществу 75 – 95% и выходом по току 750-1900%:



$R^1 = \text{H, Me, Ph}; R^2 = \text{H, Me, Et, Ph}; R^3 = \text{H, Me, Ac}; R^4 = \text{H, Br}; R = \text{Me, Et, n-Pr}$

Механизм реакции включает конденсацию Кневенагеля малонитрила и изатина с последующим присоединением по Михаэлю к образовавшемуся аддукту барбитуровых кислот. Требуемое для процесса каталитическое количество основания обеспечивается генерацией алкоксильных анионов на катоде. Продукты выделены фильтрованием непосредственно из реакционной смеси.

Полученные соединения содержат в себе структурные фрагменты барбитуровой кислоты, 4H-пирана и спиро[оксиндола], что делает их необычайно привлекательными с точки зрения медицинской химии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 09-03-00003а).

Литература

1. Мелентьева Г.А., Фармацевтическая химия, 2 изд., т. 1, М., 1976, с. 442-462; Левина Р.Я., Величко Ф.К., Успехи химии, 1960, **29**, 929; Наметкин С.С., Гетероциклические соединения, М., 1981.

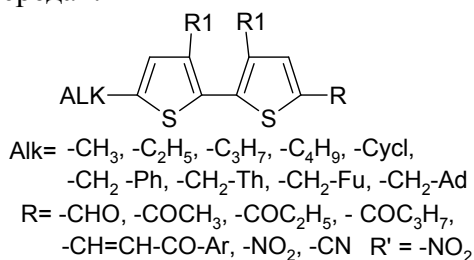
Некоторые реакции 5-алкил- и 5-циклоалкилпроизводных 2,2'-битиофена

Мешковая В.В., Князева Е.А., Юдашкин А.В.

Самарский государственный технический университет, ул. Молодогвардейская, 244
Самара, 443100, Россия e-mail: orgchem@samgtu.ru

Дизамещенные 2,2'-битиофены, содержащие вдоль длинной оси симметрии сочетание тетразольного и оксадиазольного циклов, N-ацетиламинного или N-метил-,N-ацетиламинного заместителя с различными элетроноакцепторными группами являются высокоэффективными и фотостабильными люминофорами, лазерными красителями [1]. Алкил- и циклоалкилбифенилы проявляют люминесцентные свойства в синей и голубой области видимого спектра и составляют основу жидкокристаллических систем для быстродействующих дисплеев, работающих в широком интервале температур [2].

Восстановлением 5-ацил-2,2'-битиофенов в условиях реакции Кижнера-Вольфа получены с высоким выходом 5-алкил-2,2'-битиофены общей формулой и изучены в реакциях формилирования, ацетилирования и нитрования в различных средах:



Химическое поведение 5-алкил-2,2'-битиофенов в реакции нитрования сходно с поведением 2,2'-битиофена и замещению подвергаются положения 5 и 3. Формилирование и ацетилирование 5-алкил-2,2'-битиофенов как в протонодонорной, так и в апротонной среде приводило к селективному образованию 5'-ацил-производных, обладающих интенсивной люминесценцией, но и заметной фото-деградацией. По-видимому, электронный переход из π -орбитали ароматического кольца в π^* -орбиталь

хромофорной группы приводит к возникновению активного енового центра и в случае с метильной группой и фотогенерируемой полимеризации [3], даже несмотря на замену одного из водородов метильной группы электроноакцепторным ароматическим кольцом.

Введение циклоалкенильного радикала приводит не только к образованию новой π -системы, но и возможности изучения конкурирующих реакций электрофильного замещения и электрофильного присоединения. Взаимодействием 2,2'-битиенил-магниййодида в условиях реакции Гриньяра с различными алициклическими кетонами и N-метилпиперидоном получены циклоалкенил-битиофены, формилирование которых в условиях реакции Вильсмейера проходит селективно вдоль длинной оси симметрии в положение 5. Формил- и карбонитрил-производные 5-циклоалкенил-2,2'-битиофенов обладают фотостабильной интенсивной люминесценцией в зелёной и голубой областях видимого спектра. Температурный интервал фазового перехода 4-фенилциклогексенил-2,2'-битиофена по данным ДСК составляет 19-20°C. Тринитропроизводные 5-метил-2,2'-битиофена проявляют высокую биологическую активность на уровне пенициллина.

Литература

1. Ключникова О.А., Юдашкин А.В., *Изв. ВУЗов Химия и химическая технология*, 48, 10, 53-58 (2005).
2. Szczucinski T., Dabrowski R., *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 88, 55-64 (1982).
3. Curtis R.F., Phillips G.T., *Tetrahedron*, 23, 4419-4424 (1967).

Синтез производных 2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола

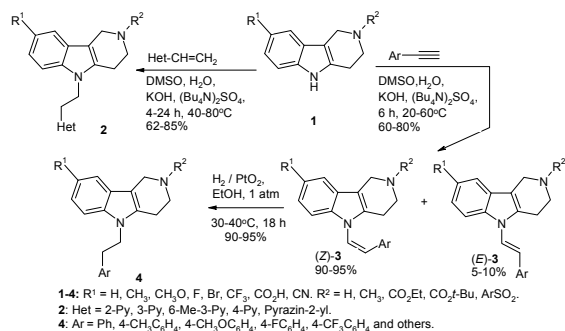
Митькин О.Д., Иващенко А.В., Кисиль В.М., Ткаченко С.Е., Фролов Е.Б., Хват А.В.

Исследовательский институт химического разнообразия, г. Химки, Московской обл.,
e-mail: mod@chemdiv.com

ChemDiv Inc., San Diego, CA, USA) av@chemdiv.com

Данная работа посвящена синтезу новых производных 2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола – структурных аналогов Димебона, находящегося на III фазе клинических испытаний [1] как средство лечения болезни Альцгеймера (БА) а также в лечении болезни Гантингтона (БГ) [2]. Димебон - дигидрохлорид 2,8-диметил-5-[2-(2-метил-пиридин-5-ил)-этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола, - впервые синтезированный в 1961 году А.Н. Костом и сотр. [3], с 1983 года использовался в России как антигистаминный препарат [4].

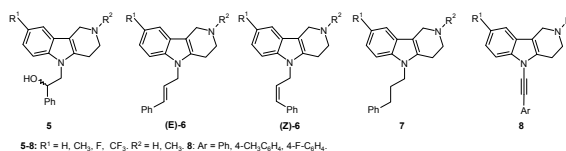
Для получения новых пиридо[4,3-b]индолов мы использовали существующие методы синтезов, в том числе синтез по Фишеру, реакцию Михаэля, алкилирование пиридо[4,3-b]индолил-аниона и функционализацию введенных заместителей.



Мы разработали удобную методику присоединения γ-карболинов **1** к виниламинам и арилацетиленам в двухфазной системе - ДМСО - 60% КОН в присутствии (Bu₄N)₂SO₄ в качестве катализатора межфазного переноса. В случае арилацетиленов реакция протекает с преимущественным образованием 5-((Z)-стирил-изомеров (**Z**)-**3**. Гидрированием

смесей (**Z**)-**3** и (**E**)-**3** изомеров мы получили с высоким выходом соответствующие 5-фенетилпроизводные **4**.

Алкилированием пиридо[4,3-b]индолов **1** окисью стирола в ДМФА в присутствии K₃PO₄ и цинамилхлоридом в ДМФА в присутствии NaNH₂ получены соответствующие 1-(2-фенил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-b]индол-5-ил)этанола **5** и (**Z**)- и (**E**)- изомеры **6**, которые были восстановлены до 5-(3-фенилпропил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-b]индолов **7**.



Нами впервые получены 5-фенилэтинил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индолы **8**, синтез которых осуществлен каталитическим алкинированием γ-карболинов **1** бромэтинилбензолом.

В результате работы синтезирован широкий спектр новых структурных аналогов Димебона. Биологическая активность полученных соединений **2-8** является предметом отдельного исследования и будет представлена отдельно.

Литература

1. *DailyDrugNews.com* (Daily Essentials) June 11, 2008. <http://integrity.prouos.com>.
2. *DailyDrugNews.com* (Daily Essentials) July 9, 2008. <http://integrity.prouos.com>.
3. Кост А.Н., Виноградова Е.В., Даут Х., Терентьев А.П. *ЖОХ*, 32, 2050, (1962).
4. Матвеева И.А. *Фармокол. и токсикол.*, 46(4), 27 (1983).

Синтез 1,2,3,4,5,5a,6,10b-октагидро-азепино[4,3-b]индолов

Митькин О.Д., Иващенко А.В., Ткаченко С.Е., Фролов Е.Б., Хват А.В.

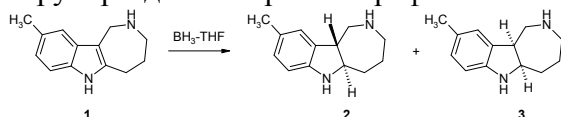
Исследовательский институт химического разнообразия, г. Химки, Московской обл.,

e-mail: mod@chemdiv.com

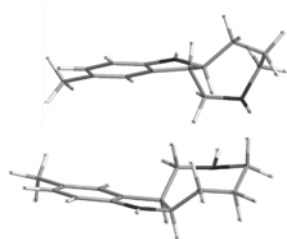
ChemDiv Inc., San Diego, CA, USA) av@chemdiv.com

Данная работа посвящена синтезу ранее неизвестных *транс*- и *цис*-1,2,3,4,5,5a,6,10b-октагидроазепино[4,3-b]индолов (ОГАИ), которые, по нашему, представляют несомненный интерес с точки зрения их биологической активности.

В этой связи восстановлением 9-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-азепино[4,3-b]индола **1** бораном мы получили смесь *транс*- **2** и *цис*-9-Ме-ОГАИ **3**, которую разделили хроматографически.



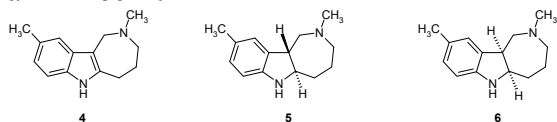
Определение *транс*- **2** и *цис*- **3** изомеров проведено на основании результатов NOESY экспериментов для обоих изомеров. Ниже показаны их структурные модели полученные с использованием МОРАС метода.



транс-9-Ме-ОГАИ **2** *цис*-9-Ме-ОГАИ **3**

Мы установили, что восстановление азепино[4,3-b]индола **1** NaBH₃CN приводит исключительно к *цис*-9-Ме-ОГАИ **3**.

Аналогично протекает восстановление известного 2,9-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-азепино[4,3-b]индола **4** в результате которого мы получили соответствующие *транс*-2,9- **5** и *цис*-2,9-диметил-ОГАИ **6**. Последние мы использовали для получения 6-замещенных 2,9-диметил-ОГАИ и исследования их биологической активности.



Мы установили, что 2,9-диметил-ОГАИ **5** и **6** по своей реакционной способности близки к вторичным аминам. Они легко реагируют с хлорангидридами, сульфохлоридами, изоцианатами, изотиоцианатами, вступают в реакцию восстановительного аммонолиза и Михаэля.

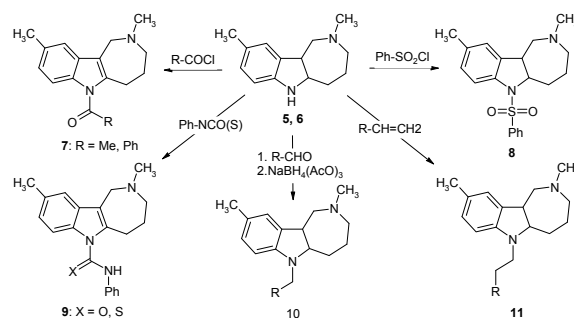


Таблица 1. Синтезированные *транс*- и *цис*-1,2,3,4,5,5a,6,10b-октагидроазепино[4,3-b]индолы.

№ соед.	R	№ соед.	R
<i>транс</i> -7.1	CH ₃	<i>транс</i> -10.7	CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et
<i>транс</i> -7.2	Ph	<i>транс</i> -11.1	2-Py
<i>транс</i> -8	Ph	<i>транс</i> -11.2	3-Py
<i>транс</i> -9	Ph	<i>цис</i> -11.3	3-Py
<i>транс</i> -10.1	Ph	<i>транс</i> -11.4	6-Ме-3-Py
<i>транс</i> -10.2	4-HO ₂ CC ₆ H ₄	<i>цис</i> -11.5	6-Ме-3-Py
<i>транс</i> -10.3	2-Py	<i>транс</i> -11.6	4-Py
<i>транс</i> -10.4	3-Py	<i>цис</i> -11.7	4-Py
<i>транс</i> -10.5	4-Py	<i>транс</i> -11.8	CO ₂ Et
<i>транс</i> -10.6		<i>цис</i> -11.9	CO ₂ Et

В результате работы нами была получена библиотека *транс*- и *цис*- 6-замещенных 2,9-диметил-ОГАИ (табл. 1) и изучена их биологическая активность. Последняя является предметом отдельного обсуждения.

Синтез гидрированных 2,7-диметилпирроло[3,4-*b*]индолов – аналогов димебона

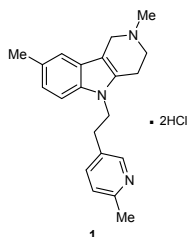
Митькин О.Д., Иващенко А.В., Фролов Е.Б., Ткаченко С.Е., Хват А.В.

Исследовательский Институт Химического Разнообразия, ул. Рабочая, д.2, к.1а

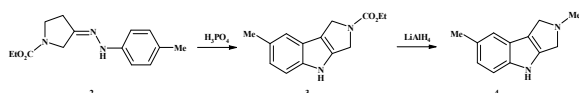
Химки, Московская обл., 141401, Россия e-mail: mod@chemdiv.com

ChemDiv Inc., San Diego, CA, USA) av@chemdiv.com

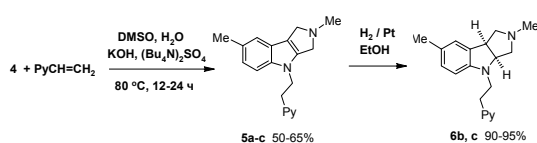
Работа посвящена синтезу и исследованию фармакологических свойств гидрированных пирроло[4,3-*b*]индолов, структурных аналогов хорошо известного препарата Димебон **1**, который с 1983 года использовался в России как антигистаминный препарат [1,2] и является перспективным средством в терапии нейродегенеративных заболеваний [3].



Из немногих известных методов синтеза пирроло[4,3-*b*]индолов наиболее предпочтительным выглядит перегруппировка Фишера 2-карбэтокси-3-(фенилгидразоно)-пирролидинов **2** [4]. Восстановлением полученного пирролоиндола **3** мы получили необходимый синтон **4**.



Последний в условиях реакции Михаэля присоединяется к винилпиридинам по аналогии с известным синтезом Димебона [5] с образованием пиридинилэтилпроизводных **5a-c**. Полученные 4-пиридинилэтильные производные **5b,c** гидрированием на платине мы превратили в неизвестные ранее гексагидропроизводные **6b,c**.



5, 6: a Py = 2-Py, b Py = 6-Me-3-Py, c Py = 4-Py.

Мы исследовали фармакологические свойства полученных гидрированных пирроло[3,4-*b*]индолов **5a-c**, **6b,c** в отношении гистаминового рецептора H₁ и серотонинового 5-HT₆ рецептора (таблица 1). Некоторые из полученных соединений обладают сравнительной с Димебоном антигистаминной активностью, но в отношении 5-HT₆ R значительно ему уступают.

Таблица 1. Способность Димебона и гидрированных пирроло[3,4-*b*]индолов блокировать гистаминовые H₁ и серотониновые 5-HT₆ рецепторы.

Соединение	H ₁		5-HT ₆
	IC ₅₀ , μM		
	Фаза 1	Фаза 2	IC ₅₀
Димебон	0.16	1.58	2.14
27a ·2HCl	0.32	1.0	12,7
27b ·2HCl	0.20	0.63	26,1
27c ·2HCl	0.08	0.79	16,1
28b ·3HCl	5.01	3.16	>50
28c ·3HCl	0.79	1.58	>50

Литература

1. K.S. Shadurskiy, I.K. Danusevich, A.N. Kost, E.V. Vinogradova, SU Pat. 1138164; *Chem. Abstr.*, 102, 198010 (1985).
2. И.А. Матвеева, *Фармакол. Токсикол.*, 46(4), 27 (1983).
3. R.J. van Marum, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 22(3), 265 (2008).
4. W. M. Welch, *Synthesis*, 645 (1977).
5. Кост А.Н., Юровская М.А., Мельникова Т.В., Потанина О.И., *ХГС*, 207 (1973).

Взаимосвязь спектральных и вольтамперометрических характеристик производных 9-фурилнафто[2,3-В]фуранов

Михайленко Н.В.^а, Профатилова И.А.^а, Сердюк О.В.^б, Абаев В.Т.^в, Бутин А.В.^г, Бумбер А.А.^а

^аЮжный Научный Центр Российской Академии Наук, 344006, Ростов-на-Дону, ул. Чехова 41

^бЮжный Федеральный Университет, 344090, Ростов-на-Дону, ул. Зорге 7

^вСеверо-Осетинский Государственный Университет, 362025, г. Владикавказ, ул. Ватутина 46

^гКубанский Государственный Технологический Университет, г. Краснодар

e-mail: boom@ipoc.rsu.ru

Производные фурана находят применение при получении флуоресцентных сенсоров и изготовлении проводящих покрытий в фотодиодах. В настоящей работе представлены результаты исследования зависимости флуоресцентных свойств и редокс-свойств нафтофуранов **1-5** [1], изученных методами циклической и дифференциальной импульсной вольтамперометрии.

Мы нашли, что соединения **1** восстанавливаются и окисляются с потенциалами пиков $-1.71 \div -2.00$ В и $1.13 \div 1.21$ В соответственно. Аналогичные величины составляют $-1.74 \div -1.85$ В и $1.15 \div 1.33$ В для соединений **2**; $-1.55 \div -1.85$ В и $1.20 \div 1.15$ В для **3**; $-1.80 \div -1.55$ В и $1.40 \div 1.56$ В для **4**, $-0.95 \div -1.20$ В и $1.40 \div 1.56$ В для **5**.

Как видно из данных таблицы 1, флуоресцентные свойства проявляют соединения **1**, не содержащие заместителя в центральном бензольном фрагменте. Для них характерна разность потенциалов окисления и восстановления порядка 3 В.

Соединения **3** с амидной группой в центральном фрагменте также обладают флуоресцентными свойствами и характеризуются большой разностью потенциалов.

В свою очередь, нитро- и альдегид производные **4** и **5**, образующие при восстановлении стабильные анион-радикалы, не флуоресцируют. Исключение составляет соединение **5b** с $\Delta E = 2.58$ В, обладающее слабыми флуоресцентными свойствами. Из соединений **2** с сложноэфирной группой флуоресцентные свойства проявляет лишь **2c**.

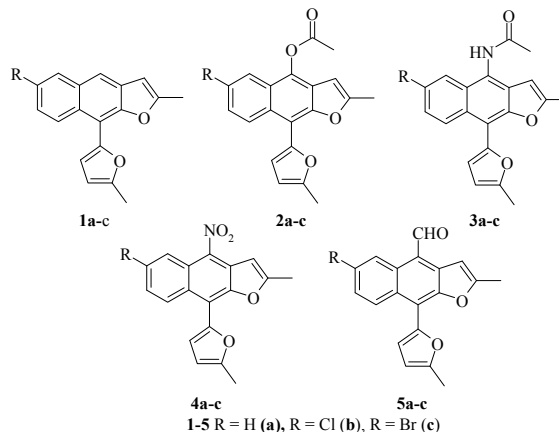


Таблица 1. Величины разности первых потенциалов окисления и восстановления ΔE , относительного квантового выхода ϕ по антрацену соединений **1-5** (электроды: рабочий – Pt диск, вспомогательный – Pt, сравнения – хлорсеребряный).

Соед.	$\Delta E, В$	ϕ	Соед.	$\Delta E, В$	ϕ
1a	3.13	1.49	3c	2.05	0.64
1b	3.04	1.38	4a	2.85	-
1c	2.89	0.31	4b	2.35	-
2a	3.00	-	4c	1.85	-
2b	3.15	-	5a	2.51	-
2c	2.96	1.76	5b	2.58	0.81
3a	-	1.81	5c	2.60	-
3b	2.80	1.25			

Работа выполнена при финансовой поддержке
Проекта Минобрнауки РНП.2.1.1.2371.

[1] V.V.Mel'chin, V.T.Abaev, A.V.Butin, G.D.Krapivin. *J. Heterocyclic Chem.*, **2005**, 42, p.1429-1431.

Вольтамперометрические и фотофизические характеристики антрацензамещенных 2-аминобензимидазолов

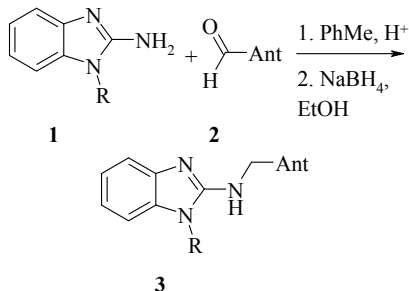
Михайленко Н.В.^а, Профатилова И.А.^а, Сердюк О.В.^б, Толпыгин И.Е.^а,
Ревинский Ю.В.^а, Бумбер А.А.^а

^аЮжный Научный Центр Российской Академии Наук, 344006, Ростов-на-Дону, ул. Чехова 41

^бЮжный Федеральный Университет, 344090, Ростов-на-Дону, ул. Зорге 7

e-mail: boom@ipoc.rsu.ru

В молекуле хемосенсора обычно содержатся заместители, способные к редокс-реакциям, что позволяет применить электрохимические методы к оценке ПЭТ-эффекта. В продолжение исследования свойств замещенных антрацена (Ant), выступающих в качестве флуорофоров флуоресцентных хемосенсоров, мы изучили свойства производных **3**, содержащих в качестве комплексообразующей части бензимидазольный фрагмент.



R = CH₂CH₂-N-пирролидин (**a**), CH₂CH₂-N-пиперидин (**b**),
CH₂CH₂-N-морфолин (**c**), CH₂CH=CH₂ (**d**),
CH₂CH₂CH₂NMe₂ (**e**), CH₂CH₂NEt₂ (**f**)

Физико-химические свойства соединений **3** исследованы методами дифференциальной импульсной вольтамперометрии на платиновом электроде, а также УФ и флуоресцентной спектроскопии. Из полученных данных следует, что восстановление всех соединений протекает с образованием стабильных анион-радикалов на первой стадии за счет восстановления антраценового фрагмента молекул. Окисление соединений **3** дает неустойчивые катион-радикалы за счет окисления бензимидазольного фрагмента.

Для оценки свободной энергии переноса электрона мы применили уравнение Рейма-Веллера:

$$\Delta G^{\circ}_{et} = -E^{\circ}_{0-0} + (E^{\circ}_{d+/d} - E^{\circ}_{a/a-}) - \Delta G^{\circ}(e)$$

Из данных таблицы 1 очевидно, что величины свободной энергии переноса электрона ΔG°_{et} невелики, а, следовательно, можно ожидать существенного понижения интенсивности флуоресценции соединений **3a-f** по сравнению с антраценом. Это происходит вследствие внутримолекулярного переноса электрона с ВЗМО рецептора на НСМО флуорофора. При связывании хемосенсором катионов металла энергия ВЗМО рецептора понижается, а свободная энергия внутримолекулярного переноса электрона увеличивается. При этом наблюдается усиление флуоресценции: для **3e** в присутствии Zn²⁺ в 54 раза, для **3f** в присутствии Cd²⁺ в 33 раза.

Таблица 1. Характеристики дифференциальных импульсных вольтамперограмм и относительная интенсивность флуоресценции соединений **3**.

Соед.	E _{пк} , В	E _{па} , В	ΔG	I
3a	-1.90	0.90	-0.20	8.8
3b	-1.93	0.85	-0.32	5.9
3c	-2.0	1.35	0.15	5.9
3d	-1.82	1.10	-0.18	8.8
3e	-1.90	0.90	-0.30	6.4
3f	-1.90	0.93	-0.27	6.1
антрацен	-1.88	1.35	-	1000

Работа выполнена при финансовой поддержке
Проекта Минобрнауки РНП.2.1.1.2371.

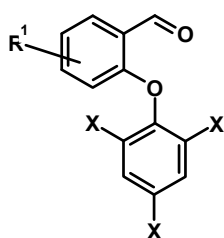
Гетероциклические биполярные комплексы Мейзенгеймера на основе орто-оксиаральминов

Михайлов И.Е., Душенко Г.А.

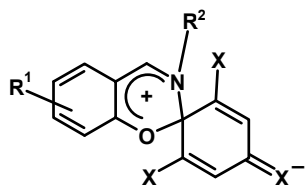
Южный научный центр Российской академии наук, ул. Чехова, д. 41,
Ростов-на-Дону, 344006, Россия e-mail: mikhail@ipoc.rsu.ru

Нами синтезирован широкий ряд пикрильных (2,4,6-тринитрофенильных) и 2,4,6-трис(трифторметилсульфонильных) производных ароматических орто-оксиальдегидов и их иминов. Строение полученных соединений установлено с помощью ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-, УФ-, масс-спектрологии и рентгеноструктурного анализа.

В то время, как активированные сильными электроноакцепторными заместителями арильные эфиры различных производных салицилового и β -оксинафталяльдегида в кристаллическом состоянии и в неполярных растворителях существуют исключительно в открытой форме **1**, что подтверждается их ИК (присутствует поглощение СНО группы), УФ-(край длинноволнового поглощения не превышает 380 нм) и ЯМР ^1H -(протоны активированного арильного кольца проявляются при 9.0-9.7 м.д.) спектрами



1



2

$\text{R}^1 = \text{H}$, 5,6- C_4H_4 , 5-Br, 5- NO_2 ; $\text{X} = \text{NO}_2$, SO_2CF_3 ;
 $\text{R}^2 = \text{Me}$, i-Pr, CH_2Ph , Ph, 4-MeOC $_6\text{H}_4$

Имины этих арильных эфиров с алифатическими и ароматическими аминами в растворах и в кристаллическом состоянии присутствуют в виде стабильных биполярных спироциклических сигма-комплексов типа **2**. В электронных спектрах соединений **2** имеются специфические интенсивные полосы

поглощения в видимой области ($\lambda_{\text{макс}} = 520\text{-}530$ нм), вызванные электронными переходами в тринитроциклогексадиенатном фрагменте, характерные для комплексов Мейзенгеймера, в их ИК-спектрах отсутствует поглощение карбонильной группы, а в спектрах ЯМР ^1H протоны циклогексадиенатного фрагмента сдвигаются на 0.5-1.0 м.д. в сильное поле по сравнению с протонами активированного арильного кольца в соединениях **1**, что согласуется с их биполярным спироциклическим строением.

Кроме того, биполярное спироциклическое строение соединений **2** ($\text{R}^1 = 5,6\text{-C}_4\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{X} = \text{NO}_2$; $\text{R}^1 = 5,6\text{-C}_4\text{H}_4$, $\text{R}^2 = i\text{-Pr}$, $\text{X} = \text{SO}_2\text{CF}_3$) было подтверждено рентгеноструктурным анализом.

Соединения **1** в полярных растворителях проявляют сольватохромные свойства, а в стеклющихся средах при низкой температуре обнаруживают фотохромизм, что обусловлено с наличием в данных условиях подвижного равновесия между открытой формой **1** и циклической структурой **2**. Соединения **2** такими свойствами не обладают.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки (проекты РНП 2.2.1.1.2348, 2.1.1.2371) и РФФИ (грант № 09-03-00195).

Литература

1. Олехнович Л.П., Михайлов И.Е. и др., *А.С.*, № 1966118 (1975)
2. Олехнович Л.П., Михайлов И.Е. и др., *ЖОрХ*, 18(3), 484 (1982).
3. Компан О.Е., Михайлов И.Е. и др., *типа ЖОрХ*, 21(2), 237 (1985).

Синтез и свойства N-оксиранилметил- 4,5,6,7-тетрагидроиндола

Михалева А.И., Маркова М.В., Морозова Л.В., Шмидт Е.Ю., Трофимов Б.А.

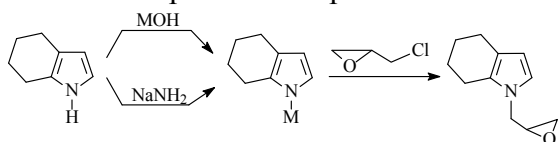
Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук
ул. Фаворского, 1, Иркутск, 664033, Россия
e-mail: morozova@irioch.irk.ru

Эпоксидные производные гетероциклических соединений являются ценными мономерами и эффективными синтонами для дизайна высокотехнологичных полимерных материалов и фармакологически активных соединений.

Однако, ряд известных N-оксиранилметилпроизводных гетероциклов ограничен: кроме N-оксиранилметилкарбазола, наиболее исследованного в синтетическом и прикладном аспектах, имеются лишь единичные публикации по синтезу и свойствам N-оксиранилметилпиррола и

N-оксиранилметилиндола.

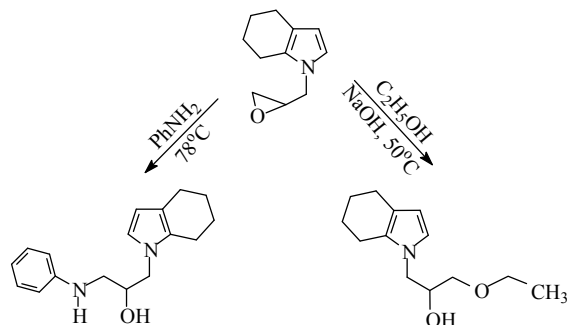
Нами разработан технологичный и эффективный способ синтеза ранее неизвестного N-оксиранилметил-4,5,6,7-тетрагидроиндола (ОТГИ) через N-алкилирование ставшего доступным 4,5,6,7-тетрагидроиндола (ТГИ) [1] хлорметилоксираном. Процесс реализуется через Na-соль, полученную *in situ* из MOH (M = Na, K) или NaNH₂ и ТГИ, с использованием 3-10 кратного мольного избытка хлорметилоксирана:



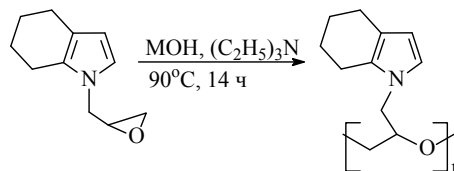
Выход целевого ОТГИ достигает 68%, тогда как прямое алкилирование ТГИ хлорметилоксираном в присутствии гидроксидов щелочных металлов приводит к ОТГИ с выходом до 25%. Причиной низких выходов в этом случае являются побочные реакции, такие, как гидролиз оксиранового кольца ОТГИ до диола,

дальнейшее взаимодействие этого диола с эпихлоргидрином с образованием соответствующего гидроксиоксирана, возможна также основно-каталитическая полимеризация целевого ОТГИ.

Реакционная способность нового мономера проиллюстрирована на примерах количественного присоединения спиртов и аминов:



Показана также способность ОТГИ к полимеризации в условиях анионного катализа (0.5-2% KOH или (C₂H₅)₃N, 50-90°C, 14 ч). Получены линейные растворимые олигомеры (ММ 1000-2100, выход 30-55%).



Строение полученных соединений подтверждают данные ИК-, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии и элементного анализа.

Литература

1. Трофимов Б.А., Михалева А.И., Шмидт Е.Ю., Ряполов О.А., Платонов В.Б. Патент РФ № 2297410. 2007. Бюл. Изобрет. 2007. № 11. Chem. Abstr. 2007. 146. 462130.

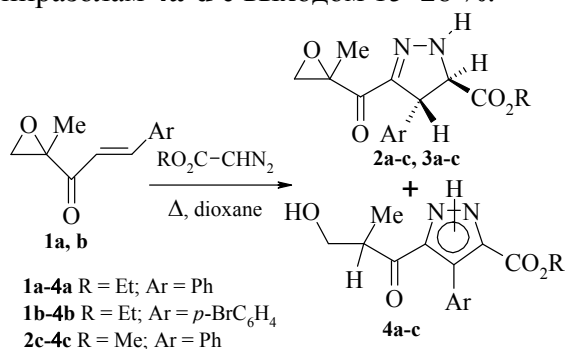
Внутримолекулярное редокс-превращение эпоксикалкоилпиразолинов

Михаленок С.Г., Кузьменок Н.М.

Белорусский государственный технологический университет, ул. Свердлова, д.13а
Минск, 220050, Республика Беларусь, e-mail: serge_msg@yahoo.com

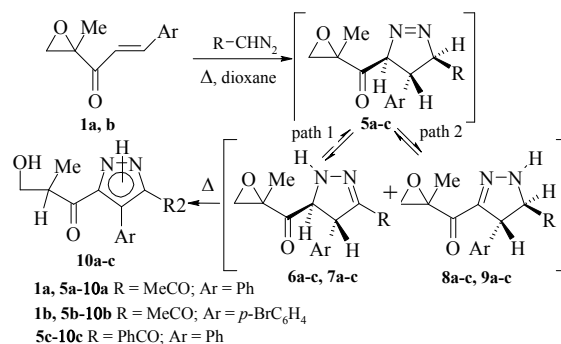
Целью настоящего исследования является разработка прямых методов получения оксиранилзамещенных производных пиразола как синтонов для синтеза структурных аналогов алкалоида витасомнина на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диазосоединений к α,β -ненасыщенным эпоксикетонам.

Показано, что нагревание β -арил-акрилоилоксиранов **1a-d** с этил- и метилдiazоацетатами в диоксане в течение 20 ч приводит с выходом 60–72 % к образованию смеси двух диастереомерных 4-арил-5-карбэтокси-3-(2,3-эпоксикалкоил)-2-пиразолинов **2a-d**, **3a-d**, а также к 4-арил-3(5)-(3-гидроксиалкалоил)-5(3)-карбэтокси-1H-пиразолам **4a-d** с выходом 15–28 %.



Соединения **4a-c** являются продуктами внутримолекулярной редокс-перегруппировки первоначально образующихся 1-пиразолинов. С целью выяснения структурных требований к *кросс*-сопряженным оксиранилпиразолинилкетонам, которые способствуют осуществлению внутримолекулярному восстановительному раскрытию оксиранового цикла, была изучена реакция эпоксиенонов **1a-d** с ацетил- и бензоил-дiazометанами. Показано, что 1,3-диполярное циклоприсоединение диазокетонов к ненасыщенным эпоксикетонам происходит региоселективно с образова-

нием в качестве первичных аддуктов соответствующих 1-пиразолинов **5a-d**, которые стабилизируются далее путем миграции водорода из положений C-3 или C-5 пиразолинового кольца (пути 1 и 2). Это приводит к образованию смеси четырех изомерных 2-пиразолинов **6a-d**, **7a-d** и **8a-d**, **9a-d** представляющих собой две пары таутомеров, каждая из которых является смесью двух диастереомеров, отличающихся конфигурацией оксиранового цикла с трансoidalным расположением заместителей в пиразолиновом кольце. Последующее внутримолекулярное окислительно-восстановительное диспропорционирование протекает путем электронного сдвига от частично гидрированного азольного цикла к кислороду эпоксидного кольца и сопровождается ароматизацией азот- и восстановительным раскрытием кислородсодержащего циклов. Результатом этого является выделение в качестве основных продуктов реакции циннамоилоксиранов **1a, b** с ацетил- и бензоил-дiazометанами 3(5)-ацетил(бензоил)-5(3)-(3-гидроксиалкалоил)-4-фенил-1H-пиразолов **10a-c** с выходом 65–81%.



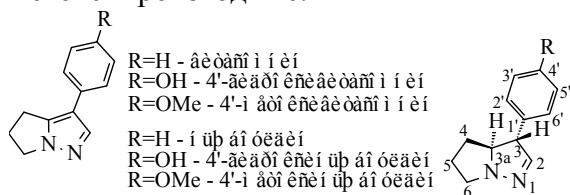
Предложен общий механизм редокс-перегруппировки для 3(5)-ацил- и 3(5)-карбалкоксихамещенных 5(3)-эпоксиалкалоилпиразолинов в соответствующие β -гидроксиалкалоилпиразолы.

Синтез оксигенированных производных алкалоида витасомнина

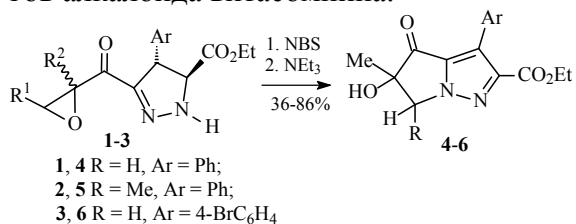
Михаленок С.Г., Кузьменок Н.М.

Белорусский государственный технологический университет, ул. Свердлова, д.13а
Минск, 220050, Республика Беларусь e-mail: serge_msg@yahoo.com

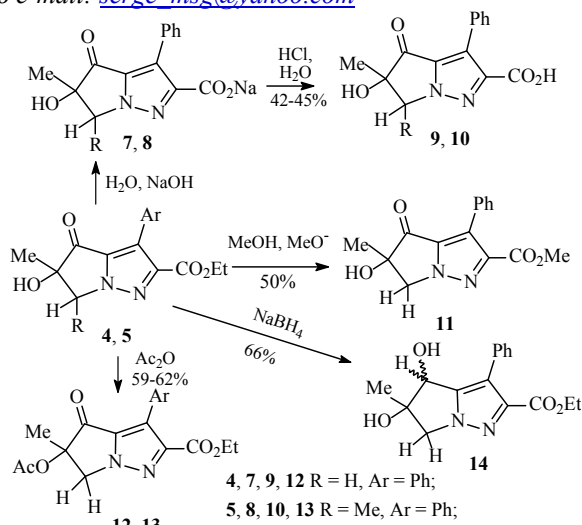
Фитохимический анализ экстрактов различных частей растений *Withania somnifera* Dunal, *Newbouldia laevis* и *Elytraria acaulis*, широко используемых в этномедицинской практике в Африке и Индии, позволил ранее выделить и идентифицировать несколько алкалоидов ряда пирроло[1,2-*b*]пиразола: витасомнин, ньюбоулдин и их 4'-гидрокси- и 4'-метоксипроизводные.



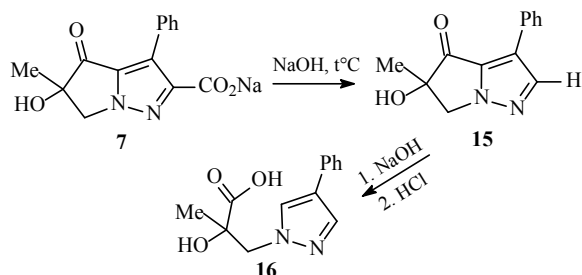
Выделение алкалоидов группы витексина, установление их структуры и биологической активности послужили стимулом для разработки синтетических схем получения этих соединений и их аналогов [1]. Нами предложен метод внутримолекулярной циклизации 5-карбэтокси-3-(2,3-эпоксикапроил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **1-3**, посредством которого впервые осуществлен синтез 3-арил-5-гидрокси-2-карбэтокси-4-оксо-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразолов **4-6** — новых оксигенированных аналогов алкалоида витексина.



В результате исследования химических свойств синтезированных карбэтоксизамещенных бициклических кетон-ов показано, что на их основе могут быть получены соответствующие соли **7**, **8**, кислоты **9**, **10**, сложные эфиры **11-13** и диол **14**.



Также были получены продукты декарбоксилирования **15** и раскрытия пиррольного цикла бициклической системы **16**.



Таким образом, были синтезированы новые производные алкалоида витасомнина путем трансформации функциональных групп пирроло[1,2-*b*]пиразольной системы.

Литература

1. Mikhalenok S.G., Kuz'menok N.M., Zvonok A.M. Alkaloids of the pyrrolo[1,2-b]pyrazole series: Synthesis of withasomnine and its analogs // *Selected methods for synthesis and modification of heterocycles* / Ed. by V.G. Kartsev. – Moscow: IBS Press, 2002. – Vol. 1. – P. 312–333.

Простые препаративные методы синтеза замещенных 2-гидроксифуран-3(2H)-онов и 4-пиранонов

Мозгунова Е.М., Кириллова Е.А., Литвинова Е.С., Соловьёва Е.А., Козьминых В.О.

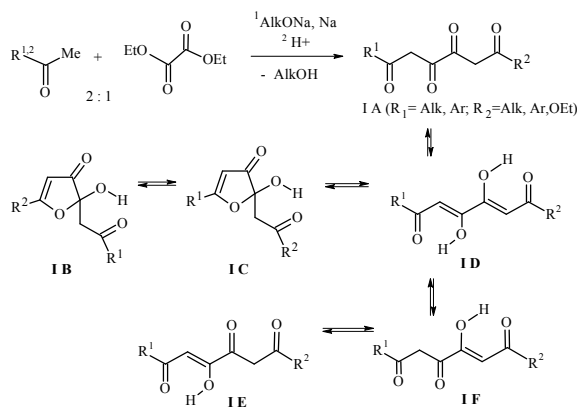
Оренбургский государственный университет, пр. Победы, д.13
Оренбург, 460018, Россия e-mail: mozgunova_em@mail.ru

В настоящее время производные фуран-3(2H)-она и 4-пиранона успешно применяют в органическом синтезе разнообразных кислород- и азотсодержащих гетероциклов. Биологическая активность таких соединений, а также продуктов их нуклеофильных превращений является важным основанием для их исследования.

Нами изучена трехкомпонентная реакция алкилметилкетонов с диэтилоксалатом в присутствии натрия или гидрида натрия в среде неполярных растворителей, которая приводит в зависимости от соотношения реагентов к образованию 1,6-дизамещенных 1,3,4,6-тетраоксгексана (I) или 1,7-дизамещенных 1,2,4,6,7-пентаоксогептана (II, III).

Литературные данные о соединениях (I) ограничиваются структурами с одинаковыми заместителями $R^1=R^2$ [1-3]. Сведения о тетракетонах, имеющих разноименные заместители R^1, R^2 представлены небольшим числом публикаций [2,3]. Нами были получены и исследованы несимметричные тетракетоны с заместителями $R^1=Alk, Ph; R^2=Me, Ph, OEt$ в цепи. Соединения (I) в твердом состоянии и в неполярных растворителях существуют преимущественно в 2,4(Z,Z)-диенольной форме, стабилизированной внутримолекулярной водородной связью (ВВС) ОН-хелатного типа $C(3,4)OH \cdots O=C(1,6)$ – в виде соответствующих производных 3,4-дигидрокси-2,4(Z,Z)-гексадиен-1,6-дионов (I A, I D, I E, I F). Судя по спектрам ЯМР 1H , в сольватирующих растворителях резко возрастает и даже нередко преобладает кольчатый оксофурановый таутомер. В литературе приводятся спектры близких по строению стабильных 2-гидроксифуран-3(2H)-онов [1]. Для соединения I ($R^1=Ph, R^2=Me$) нами обна-

ружено несколько таутомерных форм (I B, I C).

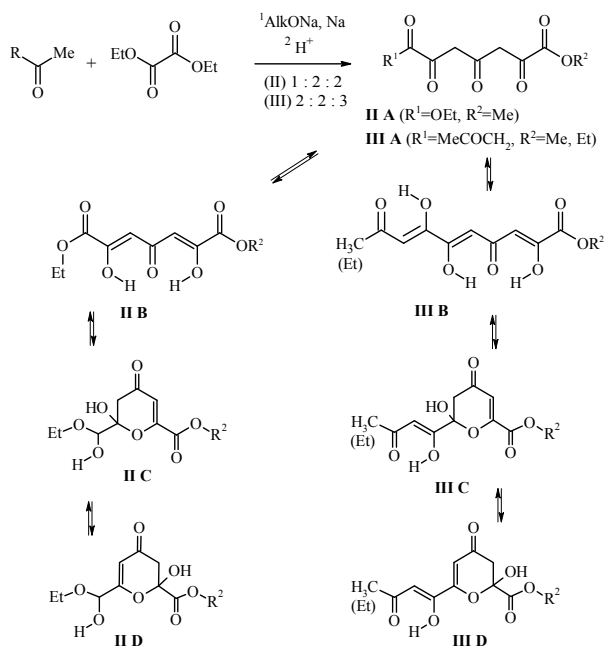


Поликетиды, в частности β -трикетоны с пятью или шестью оксогруппами в цепи изучены значительно меньше [4, 5, 6].

Нами были исследованы этиловый и метиловый эфир 2,6,7-тригидрокси-4,9-диоксо-2,5,7-декатриеновой кислоты (III), а также аналог хелидонового эфира - метилтетраоксокарбоксилат с заместителем $R^1=OEt$ (II). Спектры ЯМР 1H соединений, снятые в $CDCl_3$, свидетельствуют о енолизации всех карбонильных групп, кроме сложноэфирной, и их прочной ВС связи в двух (трёх) ОН-хелатных кольцах (II B, II B'). В биполярной среде (ДМСО) в спектрах ЯМР 1H соединений обнаруживаются дополнительные сигналы протонсодержащих групп, принадлежащих двум кольчатым полуацетальным таутомерам (II C,D; III C,D). Сигналов продуктов полной дегидратации исходных соединений - 4-пиранонов в спектрах не обнаружено. Преобладающей формой существования соединений в сольватирующей среде (~66%) является 6-гидрокситаутомер (II C, III C).

Таким образом, данный подход может быть использован для простого препаративного синтеза замещённых 2-гидроксифуран-3(2H)-онов и 4-

пиранонов.



Литература

1. Игидов Н.М., Козьминых Е.Н., Софьина О.А., Широнина Т.М., Козьминых В.О. 1,3,4,6-Тетракарбонильные соединения. 3. Синтез, особенности строения и противомикробная активность 1,6-диарил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов // Химия гетероцикл. соедин. 1999. № 11. С. 1466-1475. – РЖ Химия (Органическая химия). 2000. Вып. 19 Ж. № 16. С. 31. Реф. 00.16-19Ж.204.

2. Balenovic K., Poje M. 3(2H)-Furanone derivatives. Ring-chain tautomerism in the 1,3,4,6-tetraketone series // J. Heterocycl. Chem. 1979. Vol. 16. №3. P. 417-419.-Chem. Abstr. 1979. Vol. 91. №3. P. 568: 19516y.

3. Schmitt V.J. Oxalester-kondensationen. 1. Die fortgesetzte Kondensationen des Oxalesters mit Aceton. Die foregesetzte, gemischte kondensation des Oxalesters mit zwei verschiedenen Ketonen // Juster Liebigs Annalen der Chemie. 1950. Bd. 569. P. 17-37. – Chem. Abstr. 1951. Vol. 45. №4. Реферат 1516^a.

4. Рубинов Д.Б., Желдакова Т.А., Рубинова И.Л. Синтез 1,6-дизамещенных 2,4-пиридиндионов из 5-ацетоацетил-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона // ЖОрХ. 2004. Т.40. С. 1376.

5. Schmitt V.J. Ethil oxalate condensations. 1. Continuing condensation of ethil oxalate with acetone // Lieb. Ann. 1950. Bd. 569. P. 17. – Chem. Abstr. 1951. Vol. 45. №4. P. 1516.

6. Козьминых В.О., Гончаров В.И., Козьминых Е.Н., Фирганг С.И. Эфиры 2,6,7-тригидрокси-4,9-диоксо-2,5,7-декатриеновой и 2-гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метил-2,5-диоксо-3-циклопентенилиден)уксусной кислот: синтез и особенности строения // ЖОрХ. 2006. Т.42. Вып. 10. С. 1460.

Аминотиазолы в реакциях с непредельными гетероциклами

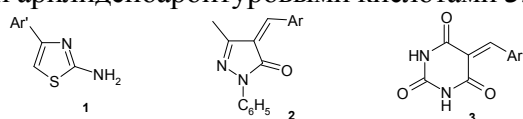
Моисеева Л.В., Деева И.А., Иванова Н.А.

Воронежский государственный университет

Россия, 394006, Воронеж, Университетская пл. 1; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Тиазольный цикл – важный фармакофорный фрагмент многих биологически активных соединений. Сочетание его с другими азагетероциклами может расширить спектр биологического действия и увеличить его силу.

В данной работе изучалось взаимодействие 2-амино-4-фенилтиазола и его замещенных **1** с арилиденпиразолонами **2** и арилиденбарбитуровыми кислотами **3**.

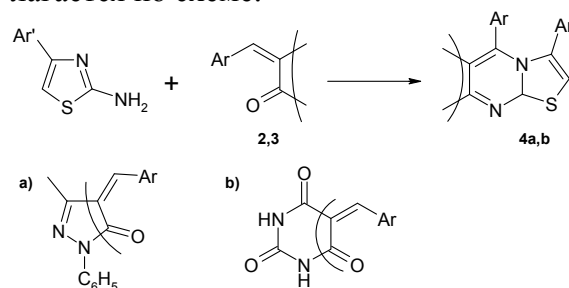


Ar, Ar' = C₆H₅, 4-CH₃-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-CH₃O-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄

Соединения **2** и **3** содержат еноновую систему, встроенную в гетероциклический скелет, по которой присоединяется бинуклеофил-аминотиазол.

Реакции проводились при нагревании или длительном перемешивании при комнатной температуре эквимольных количеств реагентов в этаноле, уксусной кислоте, диметилформамиде.

По данным ЯМР ¹H- и ИК-спектроскопии продукты идентифицированы как конденсированные тиазолопиримидины **4a,b**. Ход реакции предполагается по схеме:



Продукты **4a,b** охарактеризованы также данными элементного и функционального анализа. Для них возможны различные таутомерные формы.

Новый подход к синтезу 4H-пиразоло-[1,5-A]бензимидазолов

Морковник А.С., Кузьменко Т.А., Диваева Л.Н.

Научно-исследовательский институт физической и органической химии

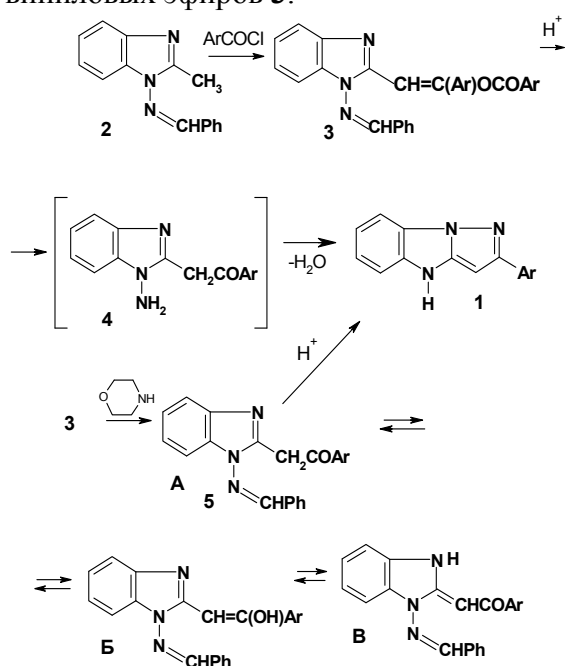
Южного федерального университета

Российская Федерация, 344090 Ростов-на-Дону, просп. Стачки 194/2.

Факс: (863) 243 4028. E-mail: asmork2@ipoc.rsu.ru

4H-Пиразоло[1,5-a]бензимидазолы нашли широкое применение в цветной фотографии. Этим соединениям посвящено большое число исследований^{1,2}, тем не менее достаточно простой и эффективный метод их синтеза до сих пор не разработан.

Нами установлено, что 2-арил-4H-пиразоло[1,5-a]бензимидазолы (**1**) могут быть получены из 1-бензилиденамино-2-метилбензимидазола (**2**), который, подобно своим 1-алкильным аналогам^{3,4}, в мягких условиях гладко бензоилируется 2 молями бензоилхлоридов в присутствии триэтиламина с образованием ацилвиниловых эфиров **3**.



Соединения **3** при кипячении в конц. HCl циклизируются в пиразолобензимидазолы **1** с выходом 60-65 %. Реакция, очевидно, начинается с гидролиза лабильной бензоилоксигруппы и азометиновой связи, и далее образующийся аминокетон **4** циклизуется с замыканием пиразольного цикла. В аналогичных условиях кетоны **5**, полученные при морфолинолизе эфиров **3**, также превращаются в трициклические соединения **1**.

По данным спектроскопии ЯМР ¹H соединения **5** существуют в двух близких по энергиям таутомерных формах **A** и **B** (или **B**), соотношение которых зависит от характера арильного заместителя.

Литература

1. M.A.Khan, V.L.T.Ribeiro. // Monatsh. Chem. 1983. V. 114. P. 425.
2. M.W.Grawley. // US Pat 5210209 (1993).
3. J.D.Albright, R.J.J.Shepherd. // Heterocyclic Chem. 1973. V. 10. № 6. С. 899.
4. И.Б.Дзвинчук, М.О.Лозинский, А.В.Выпирайленко. // ЖОрХ, 1994. Т.30.№ 6. С. 909.

Использование реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в синтезе рН-чувствительного 3'-гидроксиметил-5,5-диметил-4-диметиламино-2,5-дигидроспиро[имидазол-2,4'-хроман]-1-оксида

Морозов Д.А.^{1,2}, Кирилюк И.А.¹, Григорьев И.А.^{1,2}

¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, пр. акад. Лаврентьева, 9, Новосибирск, 630090, Россия, m_falcon@nioch.nsc.ru

²Новосибирский государственный университет, ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Россия

Нитроксильные радикалы (НР) являются важным инструментом в биофизических исследованиях сложных молекулярных систем. С их помощью изучаются строение и механизмы взаимодействия сложных биомолекул, проводятся исследования процессов, обеспечивающих различные аспекты жизнедеятельности клеток. Наличие основных центров вблизи нитроксильной группы обуславливает чувствительность спектра ЭПР радикала к изменениям рН, что может быть использовано для измерения локального рН и изучения процессов, связанных с транспортом протонов.

В представленной работе для синтеза НР с рН-зависимым спектром ЭПР впервые использована реакция внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения алкенилнитрона.

В результате конденсации 1,2-гидроксиаминокетона с 2-(аллилокси)бензальдегидом и аммиаком и последующего окисления был получен 4Н-имидазол-3-оксид **1** – циклический нитрон, содержащий неактивированную этиленовую связь в боковой цепи. Затем в молекулу вводили основную амидиновую группу с использованием разработанной нами ранее последовательности превращений [1], включающей нитрозирование, перегруппировку Бекмана второго рода и нуклеофильное замещение цианогруппы. Полученный 2-(2'-(аллилокси)фенил)-4-(диметиламино)-5,5-диметил-4Н-имидазол-3-оксид **1** легко циклизуется при нагревании в толуоле в **2**. Для раскрытия изоксазолидинового цикла использовали LVT-реагент, образующийся в системе EtMgBr/Ti(O-*i*Pr)₄, ср. [2].

Следует отметить, что полученный аминспирт **3** не окисляется в НР под

действием стандартной системы H₂O₂/Na₂WO₄. Получить НР **4** удалось только при использовании *m*-хлорнадбензойной кислоты.

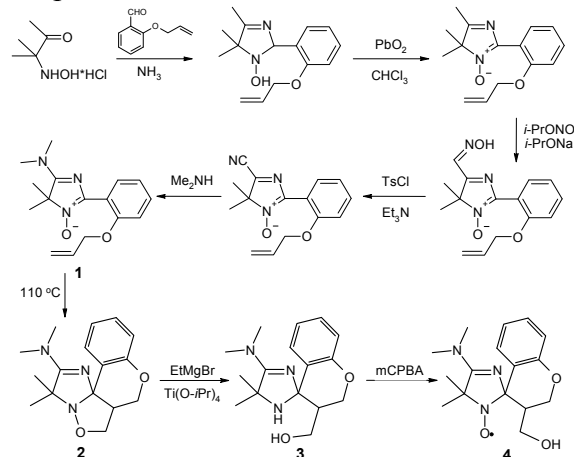
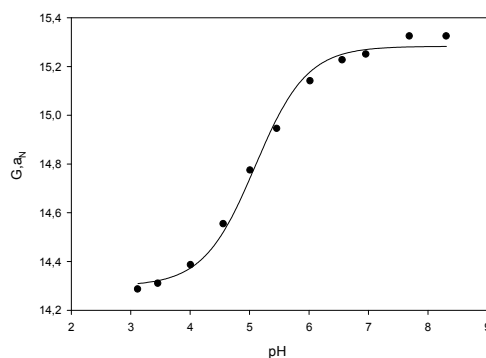


График зависимости константы СТВ на атоме азота нитроксильной группы в спектре ЭПР НР **4** от рН приведен на рисунке, (pK=5,09±0,05).



Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант 08-03-00432-а

Литература

1. I. A. Kirilyuk, T. G. Shevelev, D. A. Morozov, E. L. Khromovskikh, N. G. Skuridin, V. V. Khramtsov and I. A. Grigor'ev, *Synthesis*, 2003, (6), 871-878.
2. D.H. Churykau, V.G. Zinovich, O.G. Kulinkovich, *Synlett*, **2004**, 11, 1949-1952

Применение модифицированного никельгидроксидного электрода, пропитанного нитроксильным радикалом, в электрохимических процессах окисления

Морозова А.П., Кашпаров И.И.

Южно-Российский государственный технический университет (Новочеркасский политехнический институт), 346421, г. Новочеркасск, ул. Просвещения, 132;

E-mail: Samarochka-N@yandex.ru

Интересным и перспективным направлением в электрохимическом синтезе органических веществ является использование гетероциклических соединений в качестве катализатора процесса, например стабильных нитроксильных радикалов ряда 2,2,6,6-тетраметилпиперидина. В частности, было изучено их влияние на процесс электрохимического окисления (полного и неполного) алифатических и циклических спиртов в щелочной среде с использованием модифицированного никельгидроксидного электрода.

Известно, что продуктом неполного электрохимического окисления циклогексанола является кетон циклогексанон, полного – адипиновая кислота, которая имеет широкое практическое применение в производстве полимеров. Согласно исследованиям авторов работы [1] электролиз проводили при гальваностатических условиях (оптимальная плотность тока соответствовала 6 мА/см^2) в бездиафрагменной электролитической ячейке: анод – никельгидроксидный электрод (NiOOH), катоды – никелевые пластины. В качестве электролита использовали раствор 1 моль/л гидроксида натрия, концентрация циклогексанола 0,2 моль/л, температура 20°C .

Для оптимизации условий электролиза циклогексанола мною применялся модифицированный никельгидроксидный электрод с подложкой из углеродного волокна (УВ) и добавкой кобальта, который позволил увеличить анодную плотность тока до 60 мА/см^2 (в 10 раз по сравнению с работой [1]) и сократить время электролиза. Далее электрод пропитывали нитроксильным радикалом 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил (0,005 моль), что позволило увеличить

выход циклогексанона до 70% - 80%, по сравнению с ранее полученным выходом циклогексанона без применения радикала в качестве сокатализатора процесса – 40%-50%.

Эффективность применения нитроксильного радикала ряда 2,2,6,6-тетраметилпиперидина в процессах полного электрохимического окисления бутилового и изобутилового спиртов также подтверждается высокими выходами продуктов – масляной и изомасляной кислот – 95%-98%. В качестве положительного электрода применялся NiOOH -электрод с подложкой из углеродного волокна и добавкой кобальта. Условия процесса подробно рассмотрены в работе [2]. В обоих случаях анализ продуктов осуществляли методом газо-жидкостной хроматографии.

В заключении отметим, что производительность электрохимических процессов напрямую зависит не только от выбора материала электрода и его модифицирования, но и от применения альтернативных катализаторов – стабильных нитроксильных радикалов.

Литература

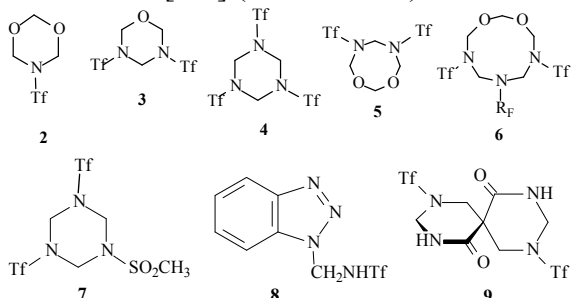
1. Лялин Б.В., Петросян В.А. Электролиз адипиновой кислоты в условиях бездиафрагменного электролиза // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2004. - № 3. – С. 657-660.
2. Ремеров Б.С., Авруцкая И.А., Фиошин М.Я. О продуктах окисления изобутанола регенерируемыми электрохимически высшими оксидами никеля. // *Электрохимия*. 1980. Т. 16, № 5. С. 723-726.

Замыкание и раскрытие цикла в реакциях амидов и имидов двухосновных карбоновых кислот с трифламидом

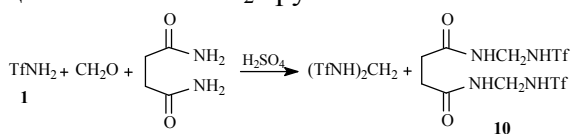
Москалик М.Ю., Мещеряков В.И., Шаинян Б.А.

Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского СО РАН, ул. Фаворского, 1
Иркутск, 664033, Россия e-mail: meshcheryakov@irioch.irk.ru

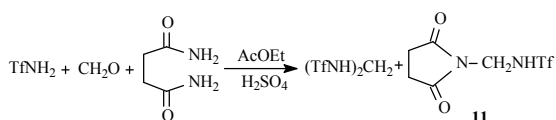
Конденсация трифламида $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ **1** с параформом в серной кислоте приводит к линейным и циклическим продуктам **2–6**, а конденсация с участием метансульфонамида, 1-*H*-бензотриазола или малонамида в качестве третьей компоненты приводит к продуктам **7–9** соответственно [1–2] ($\text{Tf} = \text{CF}_3\text{SO}_2$):



Мы изучили конденсацию сукцинамида с формальдегидом и трифламидом и нашли, что направление реакции принципиально зависит от условий ее проведения. В конц. серной кислоте, помимо линейного продукта конденсации трифламида с формальдегидом – бис(трифторметансульфонамидо)метана – образуется продукт тройной конденсации по обеим NH_2 группам **10**:

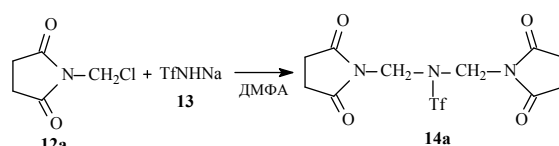


В этилацетате в присутствии серной кислоты неожиданно образуется циклический продукт трифламидометилирования **11**:

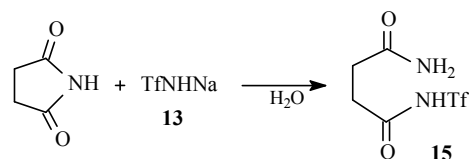


Альтернативно, продукт **11** можно получить по реакции натриевой соли трифламида **13** с *N*-хлорметильным производным имида. Такой подход исследован на примере сукцинимиды и фталимида. Их оксиметильные производные, полученные по реакции с формалином, хло-

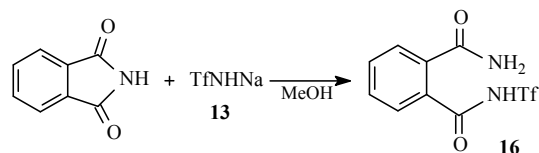
рировали PCl_5 и *N*-хлорметилимиды **12а,б** вводили в реакцию с солью **13** в ДМФА. Неожиданно в обоих случаях получены бис-замещенные трифламиды **14а,б**, как показано ниже на примере сукцинимиды:



Было изучено и раскрытие имидного кольца под действием соли **13**. Ее взаимодействие с сукцинимидом приводит к несимметричному трифлатному производному сукцинамида **15**:



Взаимодействие фталимида и соли **13** дает аналогичное производное фталимида **16**:



Работа поддержана грантом РФФИ 07-03-00425.

Литература

- Мещеряков В. И., Москалик М. Ю., Kelling A., Schilde U., Шаинян Б.А., *ЖОрХ*, 44, 2 (2008).
- Мещеряков В. И., Данилевич Ю. С., Москалик М. Ю., Стецюра Н. Ю., Заводник В. Е., Шаинян Б. А., *ЖОрХ*, 43, 6 (2007).

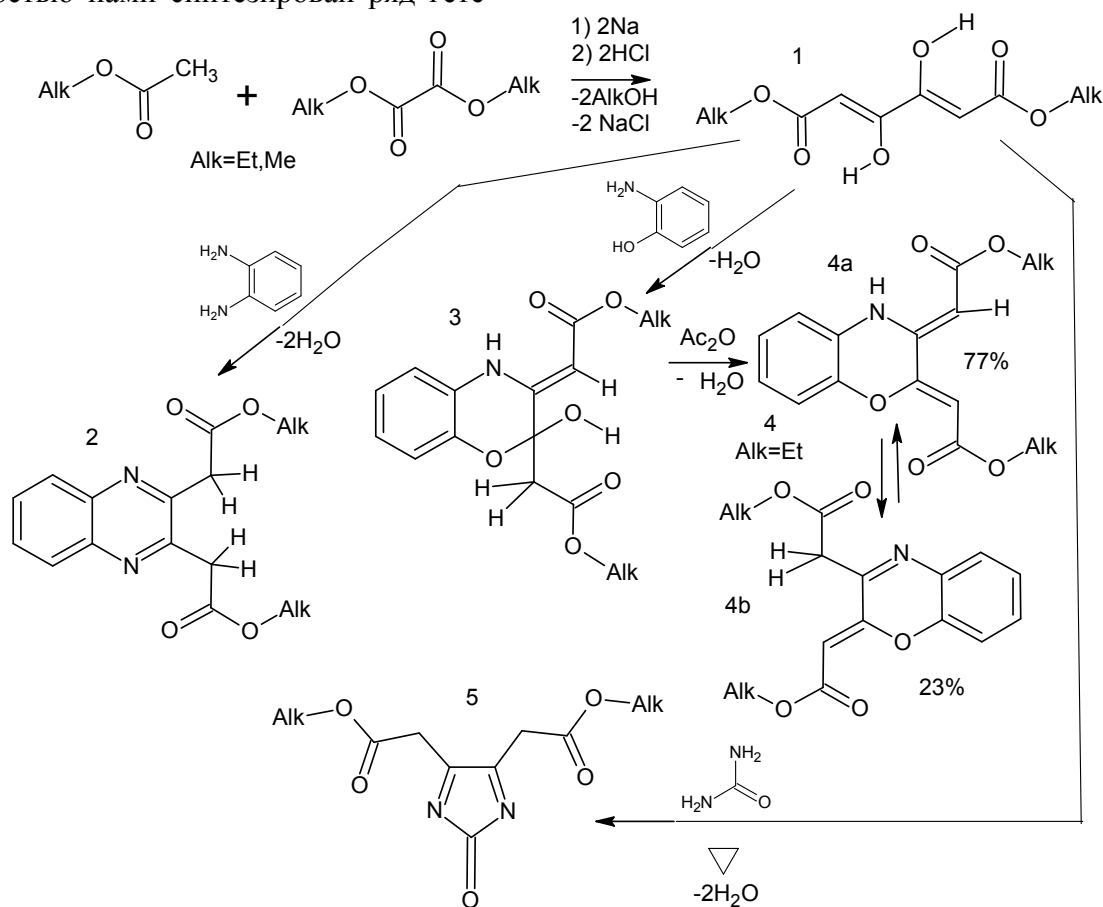
Новые достижения в синтезе оксоилиденпроизводных имидазола, 1,4-бензоксазина и хиноксалина

Муковоз П.П., Козьминых В.О., Кириллова Е.А., Иванов А.С., Фадеев А.А.

Оренбургский государственный университет пр Победы д 13 Оренбург 460018 Россия, e-mail: kvonestu@yahoo.com

Оксоилиденпроизводные имидазола, 1,4-бензоксазина и хиноксалина успешно используются в органическом синтезе, в том числе для получения биологически активных соединений. В поисках веществ, обладающих биологической активностью нами синтезирован ряд гете-

роциклических производных диалкил(2*Z*,4*Z*)-3,4-дигидроксигекса-2,4-диендиоатов **1** – соединения **2-6**. Разработан новый метод получения оксоилиденпроизводные имидазола путем сплавления смеси реагентов.



Соединения **1** получают реакцией диалкилацетатов с диалкилоксалатами в присутствии металлического натрия или гидрида натрия, в среде толуола, при 4-6 часовом кипячении с последующей обработкой соляной кислотой. В результате взаимодействия соединений **1** с *орто*-фенилендиамином в среде этилацетата получают диалкил2,2'-хиноксалин-2,3-диилдиацетаты **2**. Неожиданной оказалась структура хиноксалинов **2**. Согласно данным ИК и ЯМР спектроскопии соединения **2** находится преимущественно

в имино - форме тогда, как известные хиноксалины обычно представлены в енамино – формах. В процессе синтеза их структурных аналогов были получены диалкил(2*Z*)-2,2'-(2-гидрокси-2*H*-1,4-бензоксазин-2-ил-3-илиден)диацетаты **3**. Синтез соединений **3** проводился взаимодействием соединения **1** с *орто*-аминофенолом в среде этилацетата при небольшом нагревании. Структура соединений **3** интересна и неожиданна. Оказалось, что соединения **3** являются полуацетальными бензоксазинов, о чем

свидетельствуют спектральные данные. В результате дегидратации соединений **3** был получен диалкил(2*Z*,2'*Z*)-2,2'-(2*H*-1,4-бензоксазин-2,3(4*H*)-диилиден)-диацетат **4**. Реакция проводилась в среде избытка уксусного ангидрида. Согласно данным спектра ЯМР ¹H, снятом в дейтерохлороформе соединение **4** представлено в двух таутомрных формах – преобладающей **4a** (77%) и минорной **4b** (23%). Попытки синтеза оксоилиденпроизводных имидазола из мочевины и соединений **1** в среде органических растворителей оказались неудачными, что вероятно вызвано малой активностью аминогруппы карбамида.

Однако при ужесточении условий синтеза при сплавлении реагентов были получены диалкил(2*Z*,2'*Z*)-2,2'-(2-оксоимидазолидин-4,5-диилиден)диацетаты **5**. Синтез проводился сплавлением смеси соединений **1** с карбамидом при температуре 110° С в течении 3-5 минут. Строение соединений **2-5** подтверждено методами ИК, ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

*Работа выполнена в рамках проекта № 1.3.09
Федерального агентства по образованию РФ
на 2009-2010 гг.*

Многокомпонентные реакции с управляемой хемоселективностью

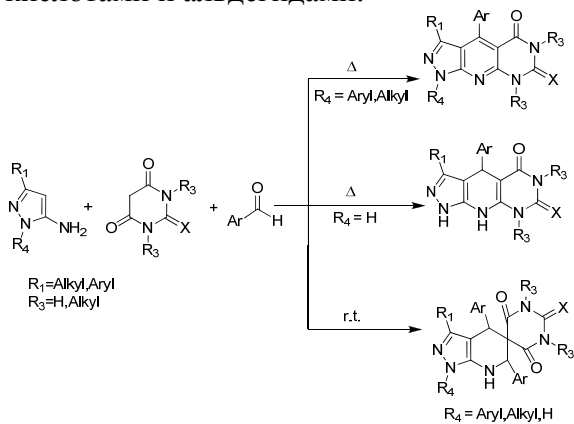
Муравьева Е.А., Десенко С.М., Шишкин О.В., Шишкина С.В., Чебанов В.А.

НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины, 61001, Харьков, пр. Ленина, 60, Украина.

E-mail: chebanov@isc.kharkov.com;

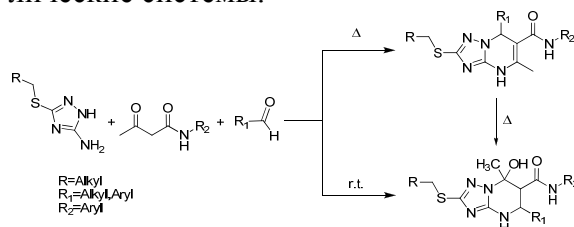
Многокомпонентные реакции являются одним из наиболее важных объектов в современной органической химии. Одной из основных проблем многокомпонентных синтетических подходов является вопрос регио- и хемоселективности таких реакций. Имеются данные, что взаимодействие всего лишь трех исходных соединений, в зависимости от типа активации реакции (обычный нагрев, ультразвуковое или микроволновое излучение), катализатора и других факторов может приводить к образованию пяти различных соединений [1,2].

Целью данной работы, являющейся частью исследований посвященных созданию стратегии регио- и хемоуправляемых многокомпонентных реакций, было изучение влияния температуры на протекание взаимодействий с участием некоторых аминазолов, содержащих неэквивалентные эндоциклические нуклеофильные реакционные центры, с СН-кислотами и альдегидами.



В докладе показано, что данные многокомпонентные реакции могут протекать как под кинетическим, так и под термодинамическим контролем приводя к образованию различных классов гетероциклических соединений.

Данный подход, основанный на применении различных температурных режимов, дает возможность управлять направленностью многокомпонентных реакций и с высокой степенью селективности синтезировать требуемые гетероциклические системы.



Представители синтезированных в ходе исследования гетероциклических соединений прошли высокоэффективный биологический скрининг в противораковом и противотуберкулезном подразделениях национального института здоровья США.

1. Chebanov V.A., Saraev, V.E.; Desenko, S.M.; Chernenko, V.N.; Knyazeva, I.V.; Groth, U.; Glasnov, T.; Kappe, C. O. // *Journal of Organic Chemistry*, 2008, 73, 13, 5110–5118

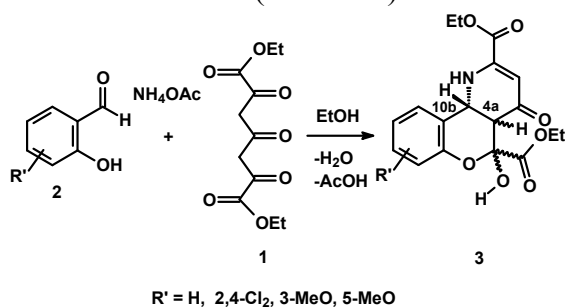
2. Chebanov V.A., Saraev V.E., Desenko S.M., Chernenko V.N., Shishkina S.V., Shishkin O.V., Kobzar K.M., Kappe C.O. One-Pot, // *Organic Letters*, 2007, 9, 1691-1694

Диэтоксалилацетон в синтезе бензо[е]пирано[4,3-*b*]пиридинов

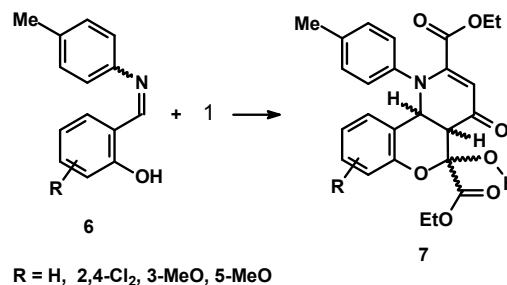
Муртазина А.М., Мамедов В.А., Кадырова С.Ф., Губайдуллин А.Т.,
Баландина А.А., Латыпов Ш.К., Литвинов И.А.

Учреждение Российской академии наук
Институт органической и физической химии имени А.Е. Арбузова КазНЦ РАН
420088, Казань, ул. Арбузова, 8; e-mail: amurt@list.ru, mamedov@iopc.kcn.ru

Ранее нами было обнаружено, что конденсация, протекающая в трехкомпонентной системе диэтоксалилацетон **1**, салициловый альдегид **2** (или его замещенные производные) и ацетат аммония в этиловом спирте, приводит к образованию 2,5-диэтоксикарбонил-4-оксо-5-гидрокси-1,4,4а,10b-тетрагидробензо[е]пирано[4,3-*b*]пиридина **3** – аза-аналогу гетероциклической системы Δ^1 -*транс*-тетрагидроканнабинола и $\Delta^{1(6)}$ -*транс*-тетрагидроканнабинола – известных физиологически активных компонентов каннабиса (*Cannabis*).



В данной работе мы показываем, что для конструирования трициклической системы **3** вместо нестабильных салицилальдиминов, образуемых *in situ* в условиях реакции из салицилового альдегида (или его замещенных производных) и ацетата аммония, можно использовать устойчивые и легко получаемые бензальанилины **6**, а реакцию провести в двухкомпонентной системе.



Преимущество этого подхода конструирования тетрагидробензо[е]пирано[4,3-*b*]пиридиновой системы заключается в том, что он позволяет синтезировать и различно N-арил-замещенные производные трициклических систем **7**.

Также рассматриваются спектральные и структурные особенности трициклической системы **3**, обсуждается влияние заместителей в салициловом альдегиде на направление реакции и структуру образующихся продуктов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 03-03-32865-а, 07-03-00613а) и Федеральной целевой программы “Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007-2012 годы” (госконтракт 02.512.11.2237).

Литература

1. Мамедов В.А., Сысоева Л.П., Губайдуллин А.Т., Замалетдинова А.И., Литвинов И.А., Изв. АН. Сер. хим., 6, 1494, (2005).

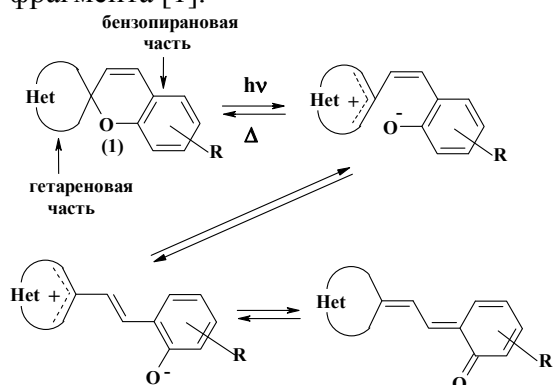
Синтез спиропиранов ряда нафтоксазинона с π -акцепторными заместителями

Муханов Е.Л.,^a Алексеенко Ю.С.,^b Безуглый С.О.,^b Рящин О.Н.,^a Лукьянов Б.С.^a

^a Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного Федерального университета, пр. Стачки 194/2, 344090, Ростов-на-Дону, e-mail: lab811@ipoc.rsu.ru

^b Южный Научный центр РАН, ул. Чехова 41, Ростов-на-Дону, e-mail: lab811@ipoc.rsu.ru

Спиропираны (1) – класс органических фотохромных соединений, способных при действии активирующего излучения претерпевать обратимую фотоизмеризацию, сопровождающуюся разрывом связи $C_{\text{spiro}} - O$ и последующим раскрытием пиранового фрагмента [1].



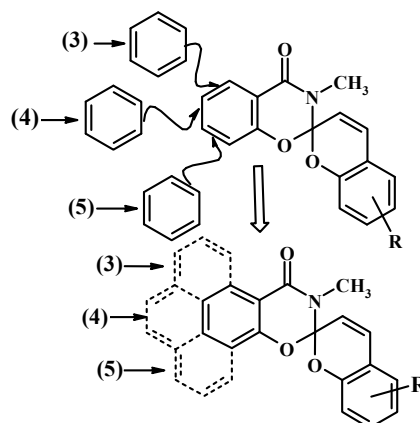
Данная изомеризация может приводить к образованию смесей открытых структур, которые характеризуются электронным спектром поглощения отличным от спектра исходной циклической формы. Эффективное регулирование спектральных и фотохимических свойств соединений этого класса может осуществляться варьированием заместителей в [2H]-хромоновой части или строения гетареновой компоненты.

Ранее нами были синтезированы и изучены спиропираны ряда бензоксазинона (2) [2].

Наличие π -акцепторных заместителей в [2H]-хромоновой части молекулы должно приводить к улучшению фотохромных свойств [3], а увеличение системы бензаннелированных колец в гетареновом фрагменте должно приводить к увеличению относительной стабильности закрытой формы.

Были получены бензоаналоги спиропирана (2) – 3-метил-спиро(2,3-

дигидронафто-[1,3]-оксазин-4-оксо-2,2'-[2H]-хромены) (3), (4) и (5), объединяющие в одной структуре оба этих фактора. Изучение этих объектов позволит лучше представить связь строения спиросоединений с их свойствами.



3 а R = 6'-CH₃, 8'-CHO, б R = 7'-OH, 8'-CHO с R = 8'-NO₂
4 а R = 6'-CH₃, 8'-CHO, б R = 8'-NO₂
5 R = 6'-CH₃, 8'-CHO

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ 08-03-90029-Бел_а и 07-03-00234-а, а также при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (проект РНП.2.2.2.3.16011, грант CRDF REC-004) и РНП 2.2.1.1.2348, Гранта Президента Российской Федерации НШ-363.2008.3

Литература

- 1 Duerr D.H., Bouas-Laurent H. *Photochromism. Molecules and system*. Amsterdam: Elsevier, 1990. 1068 с.
- 2 Алексеенко Ю.С., Лукьянов Б.С., Утенышев А.Н., Муханов Е.Л., Клецкий М.Е., Ткачев В.В., Кравченко Н.Н., Минкин В.И., Алдошин С.М. // *Химия гетероциклических соединений*. 2006. №6. С. 919.
- 3 Алдошин С.М., Буланов А.О., Коган В.А., Лукьянов Б.С., Минкин В.И., Ткачев В.В. // *Доклады Академии Наук*. 2003. 390. С. 51.

Фосфораты нейтрального и анионного типов в синтезе бензо[е]-1,2-оксафосфорин-2-оксидов

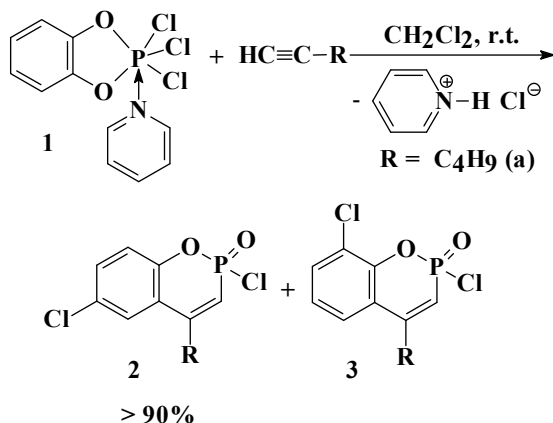
Немтарев А.В., Миронов В.Ф., Варакина Е.Н., Коновалов А.И.

Учреждение Российской академии наук Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН, ул. Арбузова, д. 8, Казань, 420088, Россия e-mail a.nemtarev@mail.ru

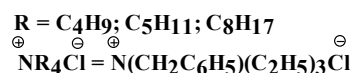
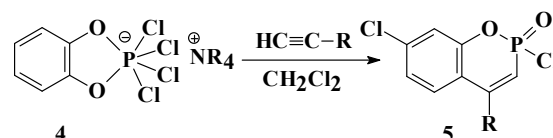
В настоящее время химия циклических производных фосфора претерпевает бурное развитие [1-3]. Это обусловлено обнаружением у них практически значимых свойств, а также развитием синтетических возможностей органической химии.

Реакция 2,2,2-тригалогенбензодиоксафосфолов с ацетиленами является одним из наиболее удобных подходов к синтезу производных бензофосфоринов [4] – перспективных представителей нового класса фосфорсодержащих гетероциклов.

Как оказалось, во взаимодействие с алкилацетиленами наряду с бензодиоксафосфолатами способны вступать гексакоординированные производные фосфора – фосфораты нейтрального и анионного типов. Диссоциируя, фосфораты являются источниками малых количеств тригалогенфосфорана, что заметно повышает время реакции, но при этом резко возрастает селективность галогенирования аренового фрагмента оксафосфоринов. Фосфат нейтрального типа 1 направляет реакцию по пути преимущественного образования 6-галогензамещенных продуктов (соединение 2).



Представитель фосфоратов анионного типа 4, в реакциях с алкилацетиленами, приводит к образованию единственного продукта – бензооксафосфоринина, хлорированного в мета-положении к эндоциклическому атому кислорода.



Таким образом, вовлечение фосфатов нейтрального и анионного типов в реакции с ацетиленами не только повышает синтетические возможности селективного получения галогенированных бензофосфорининов, что, безусловно, расширяет перспективы применения данной реакции для фосфорилирования сложных полифенольных соединений; но и позволяет изучать относительно мало исследованную область – химию гиперкоординированных соединений фосфора.

Литература

1. Ai-Yun Peng, Yi-Xiang Ding, *Journal of the American Chemical Society*, 125(49), 15006 (2003).
2. Budzisz E., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 179, 2131(2004).
3. Ai-Yun Peng, Yi-Xiang Ding, *Organic Letters*, 6(7), 1119(2004).
4. Миронов В.Ф., Зябликова Т.А., Коновалова И.В., Мусин Р.А., Ханипова М.Г., *Известия Академии Наук. Серия химическая*, 2, 368(1997).

Гидроксилирование 1,3,7-триазапиренов

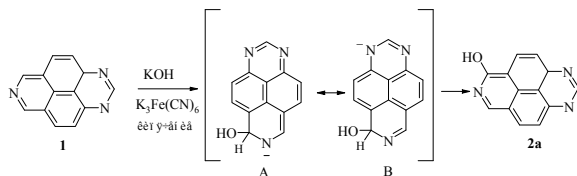
Немыкина О.А., Демидов О.П., Боровлев И.В., Писаренко С.В.

Ставропольский государственный университет, ул. Пушкина, д.1,
Ставрополь, 355000, Россия e-mail: k-biochem-gcs@stavsru

В данной работе рассматриваются методы прямого S_N^H гидроксилирования синтезированных ранее [1] 1,3,7-триазапиренов в различных условиях.

Попытка гидроксилирования 1,3,7-триазапирена (**1**) в классических условиях- путем его сплавления с избытком безводного гидроксида калия завершилась полным осмолением реакционной смеси.

Вместе с тем, мы неожиданно обнаружили, что гидроксилирование можно провести раствором щелочи в системе диоксан/вода в присутствии окислителя - $K_3[Fe(CN)_6]$.

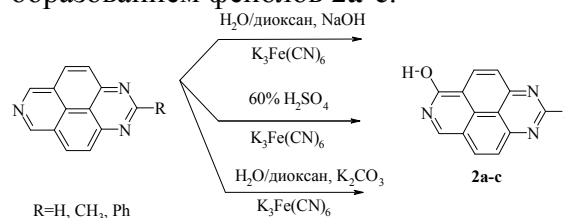


Однако выход 6-гидрокси-1,3,7-триазапирена (**2a**) составил лишь 10%. Низкий выход продукта мы объясняем известной неустойчивостью анионов пиримидинового типа (структура **B**) по отношению к окислителям [2].

Замена KOH на менее основный K_2CO_3 позволила увеличить выход соединения **2a** до 24%.

Учитывая полученные результаты, а также данные о необычно легком гидроксилировании N_7 -кватернизованных производных 1,3,7-триазапирена [3], мы предположили возможность гидроксилирования последнего в условиях кислотного катализа. Несомненно, что в результате обратимого протонирования основания **1** электрофильность α -углеродных атомов пиридинового фрагмента должна существенно возрастать. Реакцию проводили в 60% серной кислоте в присутствии гексацианоферрата(III) калия. При этой концентрации кислоты сохраняется растворимость 1,3,7-триазапирена и не происходит разложение комплексного аниона, окислителем же является железосинеродистая

кислота - $H_3[Fe(CN)_6]$. Реакция протекает при нагревании до 60-80°C в течение двух часов с образованием гидроксипроизводного **2a** с выходом 76%. Как выяснилось, 2-замещенные 1,3,7-триазапирены также вступают в реакцию окислительного гидроксилирования с образованием фенолов **2a-c**:



Легкость окислительного гидроксилирования 1,3,7-триазапиренов в водно-щелочном или водно-кислотном растворе является весьма необычным их свойством, нехарактерным для других азотистых гетероциклических оснований. Разработанный метод окислительного гидроксилирования в кислой среде, на наш взгляд, может быть применим в случае π -дефицитных систем способных к образованию ковалентных гидратов, особенно в тех случаях, когда гидроксилирование в щелочной среде осуществить невозможно.

Литература

1. A. V. Aksenov, I. V. Borovlev, I. V. Aksenova, S. V. Pisarenko, D. A. Kovalev, *Tetrah. Lett.*, 2008, **49**, 707.
2. А.Ф. Пожарский, В.В. Дальниковская, *Успехи химии.*, 1981, **50**, В.9, 1559.
3. С. В. Писаренко, О. П. Демидов, А. В. Аксенов, И. В. Боровлев, «Синтез и гидроксилирование солей 1-алкил- и 7-алкил-1,3,7-триазапирения», *ХГС*, 2009, в печати

Ряды относительной стабильности ониевых состояний атомов азота, кислорода, серы и селена в катионах, образующихся в процессах элиминирования

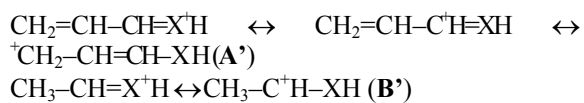
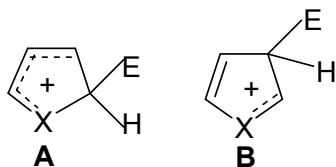
Нестеров И.Д., Чувылкин Н.Д., Беленький Л.И.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,
Ленинский просп., д.47

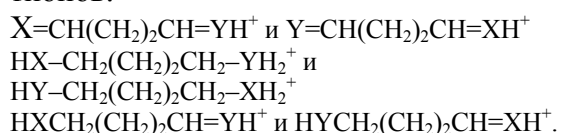
Москва, 119991, Россия e-mail libel@ioc.ac.ru

Настоящее сообщение является продолжением наших работ, посвященных квантово-химическим исследованиям относительной стабильности ониевых состояний атомов азота, кислорода, серы и селена [1, 2], которые тесно связаны с интерпретацией особенностей позиционной селективности в реакциях электрофильного замещения пятичленных гетероароматических соединений с одним гетероатомом.

В работе [1] проводилось сравнение энергий образования катионных интермедиатов типов **A** и **B** ($X = \text{NH}, \text{O}, \text{S}, \text{Se}$) и родственных им модельных катионов с открытой цепью **A'** и **B'**, качественно отражающих первую стадию электрофильного ароматического замещения в указанном ряду – при-соединение электрофила E^+ к нейтральным молекулам, содержащим атомы N, O, S, Se.



При другом подходе [2] рассчитаны три пары модельных однозарядных катионов:



В структуру каждого из катионов входят два разных гетероатома из набора N, O, S и Se, причём только один из гетероатомов находится в катионном центре. Сравнение полных энергий двух изомеров такого катиона, в которых обменяны местами гетероатомы, приводит

к нужным количественным характеристикам для всех возможных пар атомов N, O, S и Se.

Практически во всех рассмотренных случаях [1, 2] качественно выявлялся ряд относительной стабильности $\text{N}^+ > \text{Se}^+ \geq \text{S}^+ > \text{O}^+$. Итог сравнения энергий их образования зависел от предполагаемого модельного пути их возникновения. В связи с этим в данной работе методами HF, B3LYP и MP2 в базисе 6-31+G(d) с учётом поправок на энергии нулевых колебаний проведены квантово-химические расчёты энергетических характеристик модельных катионов $\text{CH}_2=\text{X}^+$ ($X = \text{NH}, \text{O}, \text{S}, \text{Se}$), образующихся из молекул YCH_2XH ($Y = \text{NH}_2, \text{OH}, \text{SH}, \text{SeH}, \text{Cl}$) либо при элиминировании анионов Y^- , либо в результате отщепления нейтральных частиц YH от этих же молекул при их атаке протоном. Показано, что в ряду этих катионов стабильность ониевого состояния атома азота существенно выше, чем его аналогов – атомов халькогенов, наименее стабилен в ониевом состоянии атом хлора. Анализ полученных результатов позволил построить ряды стабильности ониевых соединений и интерпретировать особенности аминотилирования (реакция Манниха), гидроксид- и алкоксиметилирования, тио- и селенометилирования, а также хлорметилирования (реакция Блана).

Литература

- Беленький Л.И., Нестеров И.Д., Чувылкин Н.Д., *Химия гетероцикл. соед.*, 1645 (2008).
- Беленький Л.И., Нестеров И.Д., Чувылкин Н.Д., *Химия гетероцикл. соед.*, 1801 (2008).

3-(4-Нитрофуразан-3-ил)пропионовая кислота: синтез и некоторые свойства

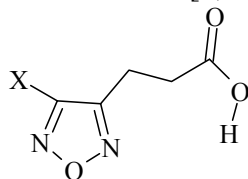
Никитин В.Г., Бузыкин Б.И.^а, Фаляхов И.Ф., Петров Е.С.

Казанский государственный технологический университет
Российская Федерация, 420015, Казань, ул. К. Маркса, 68.

^аИнститут органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского
научного центра РАН, Казань 420088, Арбузова 8, E-mail: buz@iopc.knc.ru.

(Фуразан-3-ил)муравьиная кислота, 2-(фуразан-3-ил)уксусная кислота и их производные нашли применение как прекурсоры в органическом синтезе, как комплексоны и биологически активные соединения [1-5].

В отличие от них 3-(фуразан-3-ил)пропионовая кислота (**1a**, X = H) и ее производные практически не изучены [1-5]. Описана лишь сама кислота **1a** и один представитель, имеющий заместитель в положении 4 (**1b**, X = COOH). Обе кислоты, **1a** и **1b**, синтезированы из соответствующих глиоксимов [6, 7].

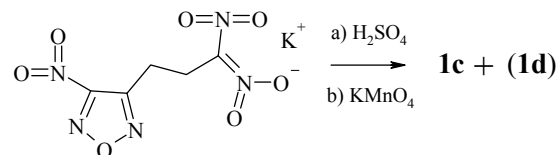


1a-h

X = **1a** H, **1b** COOH, **1c** NO₂, **1d** OH, **1e** N₃, **1f** N=C=S, **1g** N=C=O, **1h** NH₂;

Нами разработан метод синтеза 3-(4-нитрофуразан-3-ил)пропионовой кислоты (**1c**), заключающийся в обработке калиевой соли 1,1-динитро-3-(4-нитрофуразан-3-ил)пропана (**2**) 84%-ной H₂SO₄ или KMnO₄. Динитрометильные производные различных классов доступные вещества благодаря реакции Меера или реакции нитрования соответствующих оксимов [8].

В обоих вариантах 3-(4-нитрофуразан-3-ил)пропионовая кислота (**1c**) выделена с выходом 59 и 69 %, соответственно. Во втором случае процесс осложняется гидролизом нитрогруппы, находящейся в положении 4 оксадиазольного цикла, и образованием 3-(4-гидроксифуразан-3-ил)пропионовой кислоты (**1d**, X = OH, 15 %).



3-(4-Нитрофуразан-3-ил)пропионовая кислота (**1c**, X = NO₂) оказалась прекрасным прекурсором и на ее основе нами синтезированы новые производные 3-(фуразан-3-ил)пропионовой кислоты **1c-h**, **3**, и **4**. Среди полученных соединений новые кислоты **1c-h**, содержащие в положении 4 различные заместители (X = **c** NO₂, **d** HO, **e** N₃, **f** N=C=S, **g** N=C=O, **1h** NH₂), а также производные 4-нитрокислоты **1c** – ее хлорангидрид **3** и алкиловые эфиры **4a-c**.

В процессе изучения свойств полученных соединений показано, что нитрогруппа, находящаяся в положении 4 1,2,5-оксадиазольного цикла в молекуле 3-(4-нитрофуразан-3-ил)пропионовой кислоты (**1c**) достаточно подвижна. Так она, как в кислой, так и в щелочной водной среде, легко замещается гидроксильной группой и практически с количественным выходом выделяется 4-гидроксикислота **1d**.

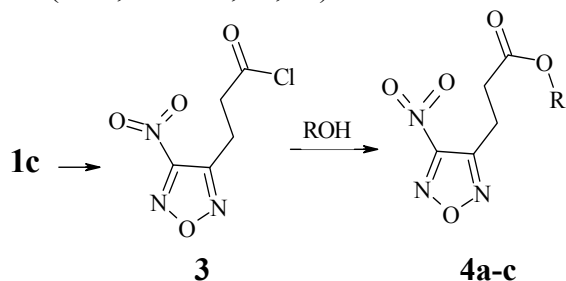
Действием на 4-нитрокислоту **1c** соответствующих нуклеофилов (NaN₃, NaNCS, NaNCO) синтезированы 4-X-кислоты **1e-g** (**1e** N₃, **1f** N=C=S, **1g** N=C=O).

При обработке 4-нитрокислоты **1c** водородом в момент выделения (чугунная стружка в AcOH) происходит восстановление только нитрогруппы без затрагивания 1,2,5-оксадиазольного цикла. При этом с выходом 50% выделена 3-(4-аминофуразан-3-ил)пропионовая кислота (**1h**).

Нагревание 3-(4-нитрофуразан-3-ил)пропионовой кислоты (**1c**) в хлористом тиониле приводит к выделению ее

хлорангидрида **3** с выходом 64%. При этом замещения нитрогруппы на атом хлора при этом не наблюдалось.

Обычным путем из хлорангидрида **3** получены алкиловые эфиры 3-(4-нитрофуразан-3-ил)пропионовой кислоты (**4a-c**, R = Me, Et, Pr).



R = Me, Et, Pr

Проведенные исследования показали, что 3-(4-нитрофуразан-3-ил)пропионовая кислота **1c**, ее эфиры **4a-c** и кислоты **1d-h** обладают различной биологической активностью.

Результаты испытаний будут представлены в отдельном сообщении.

Литература

1. Paton R.M., *Comprehensive Heterocyclic Chem.*, I, Vol. 6 B, Part 4.22, 398 (1985).
2. Paton R.M., *Comprehensive Heterocyclic Chem.*, II, Vol. 4, Part 4.05, 229 (1996).
3. Хмельницкий Л.И., Новиков С.С., Годовиков Т.И. *Химия фуроксанов. Синтез и строение*. Изд-во "Наука", М., 1981, 328 с.
4. Sliva W. *Heterocyclic*, **22**, 1571 (1984).
5. Nikonov G., Bobrov S., *Comprehensive Heterocyclic Chem.*, III, Vol. 5, Part 5.05, 315 (2008).
6. Wolf G. *Liebigs Ann. Chem.*, **260**, 128 (1890).
7. Wolf G. *Ber.*, **24**, 1267 (1891).
8. Бур Дж.Г., В кн "Химия нитро- и нитрозогрупп", Ред. Фюрер Г., Изд-во "Мир", М., 159 (1972).

Фото- и ионохромные спиропираны, содержащие бензопиран-2-оновый фрагмент

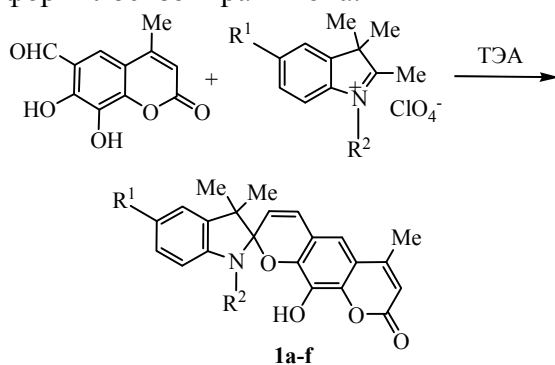
Николаева О.Г.,¹ Цуканов А.В.,² Шепеленко Е.Н.,² Костырина О.Ю.,¹
Дубоносов А.Д.,² Брень В.А.,¹ Минкин В.И.¹

¹НИИ физической и органической химии ЮФУ, пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону, 344090, Россия

²Южный научный центр РАН, пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону, 344090, Россия e-mail

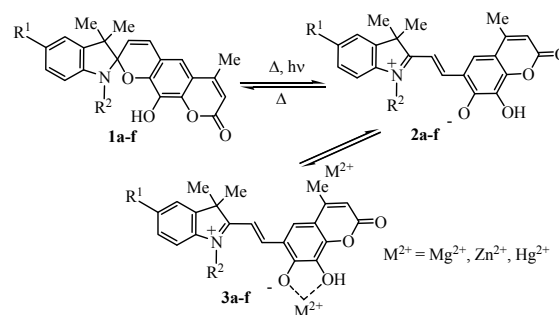
aled@ipoc.rsu.ru

Бистабильные фотохромные спиропираны (СПП) и спирооксазины широко используются в системах регистрации и отображения информации, в качестве молекулярных переключателей и динамических хемосенсоров для определения ионов [1,2]. Нами синтезированы индолиновые спиропираны **1a-f** на основе 7,8-дигидрокси-4-метил-6-формилбензопиран-2-она.



1: R¹ = H; R² = Me (**a**), C₈H₁₇ (**b**), Prⁱ (**c**), CH₂Ph (**d**);
R¹ = Me, R² = Me (**e**); R¹ = NO₂, R² = Me (**f**)

По данным ЯМР ¹H, ИК, электронной спектроскопии поглощения СПП **1** в неполярных растворителях существуют в виде спироциклической формы ($\lambda_{\text{макс}}$ 330-340 нм). Облучение их растворов светом 313 нм в смеси изопропанол-изопентан (1:4) при 203 К приводит к окрашиванию, связанному с появлением дополнительных структурированных полос мероцианионовой формы **2** в области 445-460 нм и 580-605 нм.



Подобный эффект наблюдается также при добавлении ионов металлов к ацетонитрильным растворам СПП **1** вследствие образования окрашенных комплексов **3**, что может быть использовано для сенсорного определения катионов.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы Минобрнауки РФ (РНП.2.2.1.1.2348) и гранта Президента РФ (НШ-363.2008.3).

Литература

1. Organic Photochromic and Thermochromic Compounds. Eds. J.C. Crano and R.J. Guglielmetti, Plenum Press, N.Y. (1999).
2. Николаева О.Г., Гаева Е.Г., Шепеленко Е.Н., Цуканов А.В., Метелица А.В., Лукьянов Б.С., Дубоносов А.Д., Брень В.А., Минкин В.И., *Вестник ЮНЦ РАН*, 4 (1), 24 (2008).

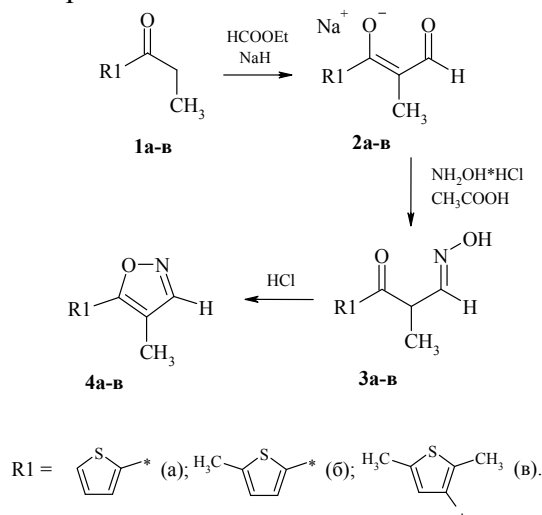
Новый подход к синтезу 4-алкил-5-арилизоксазолов

Новожилов Ю.В., Корсаков М.К., Ясинский О.А.

Научно-образовательный центр «Инновационные исследования» Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского, 150000 Ярославль, ул. Республиканская, 108. Факс: 7 485 230 5522; тел: 4852 73 15 29; E-mail: yuriy_novozhilov@mail.ru

В последнее время появляется все больше и больше публикаций, посвященных синтезу гетероциклических соединений. Актуальность таких исследований связана с тем, что производные гетероциклов обладают высоким потенциалом к проявлению биологической активности. Некоторые производные изоксазола применяются в медицинской практике в качестве коммерчески доступных лекарственных средств [1, 2]. Несмотря на большое количество публикаций о синтезе разнообразных производных изоксазола, было найдено очень мало сведений о синтезе 3-незамещенных изоксазолов [3]. Нами был разработан новый подход к синтезу 4-алкил-5-арилизоксазолов.

Метод заключается в циклизации ароматического β -кетоальдегида путем его взаимодействия с гидроксиламином в присутствии кислоты. Сложноэфирная конденсация **1** с этилформиатом приводит к образованию натриевой соли кетоальдегида **2**. Оксимы **3** были получены путем кипячения **2** в спирте с гидроксиламином в присутствии двухкратного мольного избытка уксусной кислоты. Кипячение **3** в спирте с каталитическим количеством соляной кислоты приводит к образованию изоксазола **4**.



Литература

1. Talley. J.J., Brown, D.L., Carter, J.S., et al. 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol]4-yl]-benzenesulfonamide, valdecixib: A potent and selective inhibitor of COX-2 // J. Med. Chem. – 2000. – 43, № 5. – p. 775-777.
2. Leeson P., Castacer J., Castacer R.M., et.al. Valdecixib and parecoxib sodium // Drugs Fut. – 2001. – 26, № 2. – p. 133-135.
3. Doorenbos N.J., Milewich L. 17 β -Isoxazolyl and 17 β -Pyrazolyl Steroids from 3 β -Hydroxy-21-formylpregn-5-en-20-one. Structural Assignments^{1,2} // J. Org. Chem. – 1966. – 31. – p. 3193-3199.

Исследование выполнено в рамках Государственного контракта № 02.527.11.9002 “Разработка серии высокоэффективных клинических кандидатов для лечения инфекционных заболеваний на основе новых механизмов действия с применением технологий комбинаторного синтеза и высокопроизводительного скрининга” (Заказчик – Федеральное агентство по науке и инновациям).

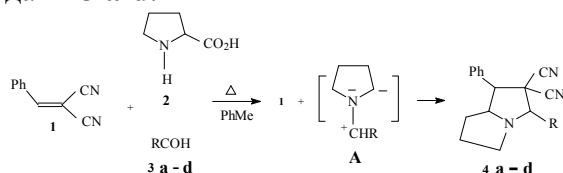
Синтез и химические превращения 2,2(3H)-дикарбонитрил-1H-пирролизинов

Носачев С.Б., Попова Т.А., Тырков А.Г.

Астраханский государственный университет, пл. Шаумяна 1
Астрахань, 414000, Россия e-mail: tyrkov@rambler.ru

Данная работа посвящена разработке метода синтеза и некоторым химическим превращениям ранее неизвестных представителей пирролизина – 2,2(3H)-дикарбонитрил-1H-пирролизин-тетрагидро-1-фенилов **4 a-d**.

В основе метода получения целевых соединений лежит реакция трехкомпонентной гетероциклизации 1,1-дициано-2-фенилэтена **1** с пролином **2** и альдегидами **3 a-d**.



R=H (**3a,4a**), 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**3b,4b**),
2,4-(Cl)₂C₆H₃ (**3c,4c**), 3-C₆H₅OC₆H₄
(**3d, 4d**)

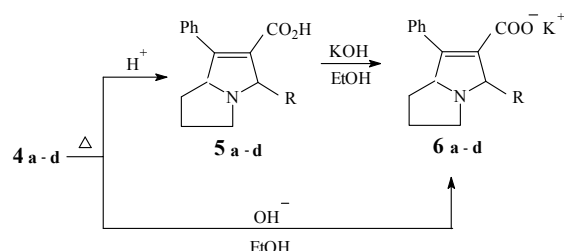
Предлагаемый нами метод получения пирролизинов до настоящего времени в литературе отсутствовал.

Мы предположили, что в процессе термолиты параформа **3 a** или ароматических альдегидов **3 b-d** с пролином **2** генерируются соответствующие активные азаметилиды **A** [1]. Последние, в результате процесса 1,3-диполярного циклоприсоединения к молекуле дипольофила **1**, стабилизируются в замещенные 1H-пирролизины **4 a-d**.

Индифферентное поведение цианогруппы в этом превращении соединения **1** свидетельствует о региоселективном характере изучаемой реакции.

Замещенные 1H-пирролизины представляют удобные объекты для исследования их химических превращений, в частности их отношение к соляной кислоте и гидроксиду калия.

Нами установлено, что кипячение пирролизинов **4 a-d** в концентрированной соляной кислоте в течение 6 часов приводит к получению 6-карбокси-1H-пирролизин-7-фенилам **5 a-d**.



R=H (**5a,6a**), 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**5b,6b**),
2,4-(Cl)₂C₆H₃ (**5c,6c**), 3-C₆H₅OC₆H₄
(**5d,6d**)

Обработка **5 a-d** спиртовым раствором КОН при комнатной температуре завершается получением К-солей 1H-пирролизинов **6 a-d**. Аналогично протекает взаимодействие **4 a-d** со спиртовым раствором КОН. Структура пирролизинов **4 a-d** и **5 a-d** установлена методами ИК, ЯМР¹H, ¹³C, электронной спектроскопией, масс-спектрами.

Литература

1. Schubert-Zsilavec M., Michelisch A., Likussar W., Gusterhuber D. *Liedigs Ann. Chem.*, 2, 147 (1993).

Синтез N-замещенных производных 4-оксо-1,4-дигидропиримидина на основе нейроработивных аминокислот и пептидов

Оганесян Э.Т., Кодониди И.П., Золотых Д.С.

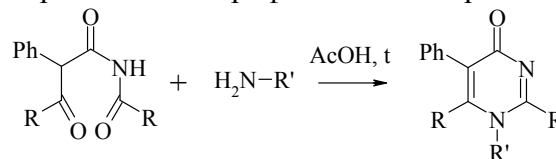
Пятигорская государственная фармацевтическая Академия, пр. Калинина 11, Пятигорск, 357500, Россия e-mail edwardov@mail.ru

Перспективным направлением поиска высокоэффективных и малотоксичных БАС является молекулярное конструирование их на основе веществ эндогенной природы. Известно, например, что производное урацила – оротат калия сочетает в своем фармакологическом действии ноотропные и анксиолитические свойства, а нейромедиаторные аминокислоты обладают седативной и когнитивной активностью.

Исходя из выше изложенного было осуществлено молекулярное моделирование ряда производных 4-оксо-1,4-дигидропиримидина с остатками γ -аминомасляной кислоты и дипептида глицилглицина.

На основании прогноза биологической активности осуществлен целенаправленный синтез ряда новых производных 4-оксопиримидина путем взаимодействия N-ацетил- β -кетамидов с аминными компонентами. Реакция гетероконденсации реализуется кипячением исходных соединений в ледяной уксусной кислоте. Выходы 2,6-диметил производных 4-оксо-1,4-дигидропиримидинов существенно выше чем 2,6-диэтил замещенных, что подтверждается результатами квантовохимических расчетов соответствующих N-ацетил- β -

кетамидов. Молекулярные диаграммы N-ацетил- β -кетамидов позволяют предположить, что на выход целевых соединений влияет зарядовый контроль прохождения реакции и стерическое экранирование электрофильного центра.



R = -CH₃, -C₂H₅

R' = -CH₂-CH₂-CH₂-C(=O)OH, -CH₂-C(=O)-NH-CH₂-C(=O)OH

Все соединения представляют собой бесцветные кристаллические вещества нерастворимые в воде. Их строение подтверждено ЯМР ¹H, ИК и УФ-спектрами.

Литература

1. Каркищенко Н.Н., Страдомский Б.В., *Хим.-фарм.журн.* 25(6),4-6 (1991).
2. Гудашева Т.А., Трофимов С.С., Морозова А.А. [и др.], *Хим.-фарм.журн.* 40(1), 18-22 (2006).
3. Погребняк А.В., Оганесян Э.Т., Кодониди И.П., Магонов М.М., *Хим.-фарм.журн.*, 37(12), 5-10 (2003).

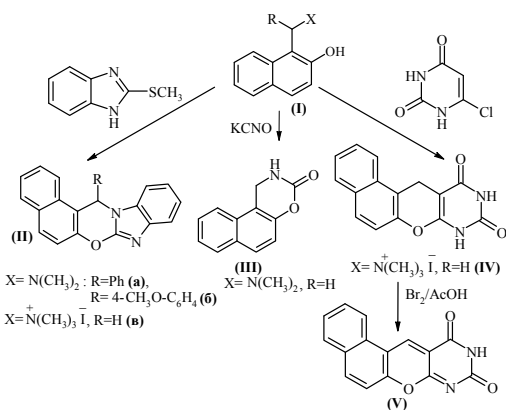
о-Метиленхиноны в построении азотсодержащих конденсированных систем

Осянин В.А., Туманин А.Н., Климочкин Ю.Н.

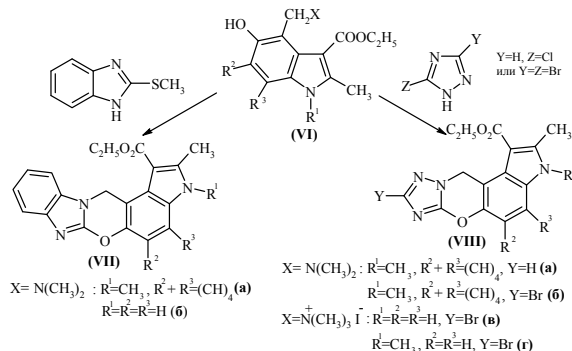
Самарский государственный технический университет, ул. Молодогвардейская, д. 244
Самара, 443100, Россия, e-mail: orgchem@samgtu.ru

С синтетической точки зрения о-метиленхиноны (МХ) являются ценными исходными соединениями для получения конденсированных гетероциклических систем. В качестве их предшественников могут быть использованы фенольные основания Манниха и их иодметилаты. В нуклеофильных средах МХ стабилизируются за счет ароматизации в фенолы и далее при наличии хороших уходящих групп могут вступать в реакции гетероциклизации.

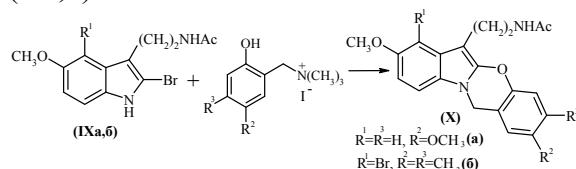
Так, при взаимодействии прекурсоров МХ **I** с 2-метилтиобензимидазолом выделены 1,3-оксазино[3,2-*a*]бензимидазолы (**IIa-в**). В реакции с цианатом калия образуется 1,2-дигидро-3Н-нафто[1,2-*e*][1,3]оксазин-3-он (**III**), а в случае 6-хлорурацила получен соответствующий 8,12-дигидро-9Н-бензо[5,6]хромено[2,3-*d*]пиримидин-9,11(10*H*)-дион (**IV**), который под действием брома окисляется в **V**:



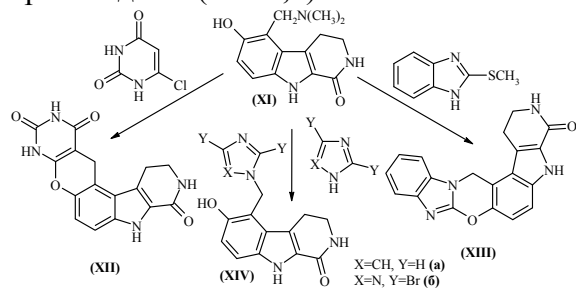
Основания Манниха (**VI**), полученные из 5-гидроксииндолов, были использованы для синтеза гетероциклических систем дигидроиндоло[4',5':5,6][1,3]-оксазино[3,2-*a*]бензимидазола (**VIIa,б**) и дигидро[1,2,4]-триазоло[5',1':2,3][1,3]-оксазино[5,6-*e*]индола (**VIIIa-r**):



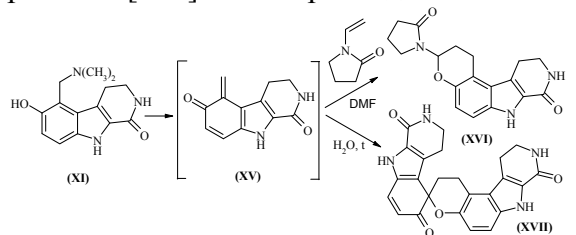
Из **IXa,б** получены соответствующие 12Н-индоло[2,1-*b*][1,3]бензоксаины (**Xa,б**):



Тетрагидрокарболин (**XI**) использован для синтеза нескольких конденсированных систем (**XII, XIII**) и ациклических производных (**XIVa,б**):



Тетрагидрокарболин (**XI**) через стадию образования МХ (**XV**) вступает в реакции [4+2]-циклоприсоединения:

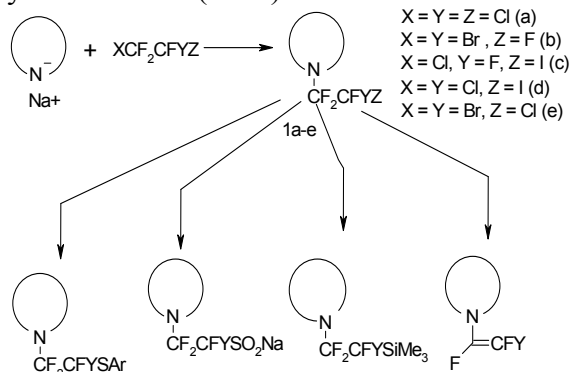


Азолы с фторсодержащими полностью галогенированными заместителями у атома азота

Петко К.И., Соколенко Т.М., Кот С.Ю., Ягупольский Л.М.

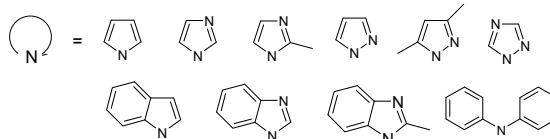
Институт органической химии НАН Украины, ул Мурманская, 5. Киев, Украина 02094
e-mail kirpet@ukr.net

Исследованы реакции азолов с различными пергалогенэтанами (фреонами-112, 113 [1], 114 Б2 [2], 1-хлор-2-йодтетрафторэтаном, 1,2-дихлор-2-йодтрифторэтаном, и 1,2-дибром-2-хлортрифторэтаном [3]), идущие по галлофильному механизму. Разработан препаративный метод получения производных азолов с фторсодержащими полностью галогенированными заместителями у атома азота (1 а-е).



Исследованы химические свойства синтезированных соединений. Проведены реакции ион-радикального замеще-

ния терминального атома галогена серосодержащими нуклеофилами, введения триметилсилильной функции во фторированный заместитель [4], а также получения азолов с ненасыщенной фторированной группировкой.



Литература

1. Petko K.I., Yagupolskii L.M. *Synth. Comm.*, 36 (14), 1967 (2006).
2. Yagupolskii L.M., Petko K.I., Sokolenco T.M., Bezdudnii A.A. *J. Fluorine Chem.*, 126 (9-10) 1342 (2005).
3. Petko K.I., Kot S.Y., Yagupolskii L.M. *J. Fluorine Chem.*, 129 (11) 1119 (2008).
4. Petko K.I., Kot S.Y., Yagupolskii L.M. *J. Fluorine Chem.*, 129 (4) 301 (2008).

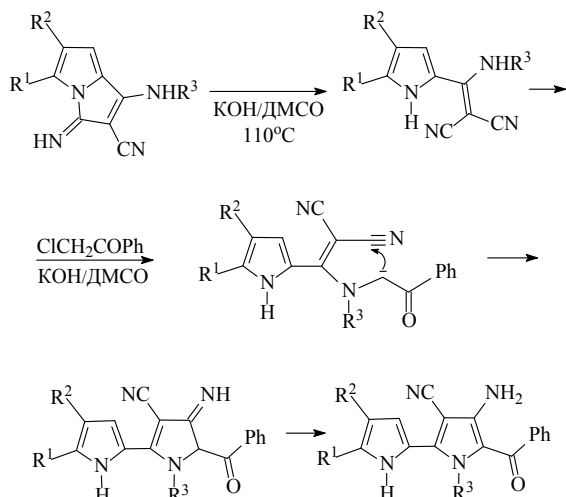
Реакция 1-алкиламино-3-иминопирролизинов с галогенкетонами – путь к функционализированным дипирролам

Петрова О.В., Собенина Л.Н., Михалева А.И., Трофимов Б.А.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской Академии наук, ул. Фаворского, д.1, Иркутск, 664033, Россия e-mail: boris_trofimov@irioch.irk.ru

3-Иминопирролизины, легко доступные из 2-(1-алкилтио-2-цианоэтирил)-пирролов и аминов [1], являются ключевыми строительными блоками в синтезе различных гетероциклических соединений [2].

Исследуя синтетический потенциал 1-алкиламино-3-иминопирролизинов, мы показали, что их взаимодействие с α -хлорацетофеноном приводит к функционализированным дипирролам с выходом до 48-54%.



R¹ = *n*-Pr, *n*-Bu, Ph; R² = H, Et, *n*-Pr;
R¹-R² = (CH₂)₄; R³ = Me, Ph

Реакция протекает с первоначальным раскрытием пирролизинового цикла с образованием 1-алкиламино-2,2-дицианоэтирилпирролов, последующее алкилирование которых, как и в случае енаминонитрилов [3], сопровождается спонтанной циклизацией промежуточного карбаниона, приводя к функционализированным дипирролам.

Синтезированные таким образом дипирролы сохраняют доступные для дальнейших модификаций функциональные группы, такие как нитрильная, amino- и бензоильная. Это дает возможность их использования в качестве новых строительных блоков для синтеза гетероциклических ансамблей, содержащих пиррольные фрагменты.

Литература

1. Trofimov B.A., Sobenina L.N., Mikhaleva A.I., Petrova O.V., Drichkov V.N., Ushakov I.A., Tarasova O.A., Toryashinova D.-S.D., Rusakov Yu.Yu., Krivdin L.B., *J. Heterocycl. Chem.*, 44(3) 505 (2007).

2. Sobenina L.N., Drichkov V.N., Mikhaleva A.I., Petrova O.V., Ushakov I.A., Trofimov B.A., *Tetrahedron*, 61(20), 4841 (2005).

3. Рындина С.А., Кадушкин А.В., Соловьева Н.П., Граник В.Г., *XTC*, 1643 (2000).

Применение диаминов в реакции циклизации тетрагидро-6-галогенметилпиримидин-2-онов

Повстяной М.В., Повстяной В.М., Лебедева И.А.

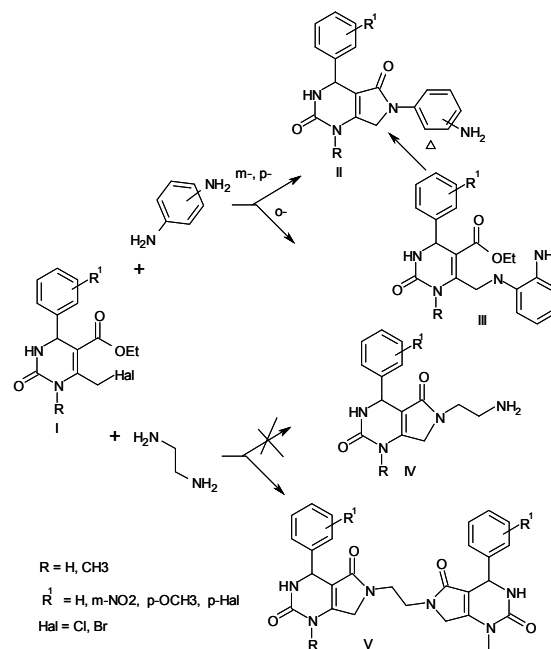
Херсонский национальный технический университет

Бериславское Шоссе 24. Херсон 73008. Украина email: ira_lebedeva2001@mail.ru

Продукты реакции Биджинелли, частично гидрированные замещенные пиримидин-2-оны(тионы), привлекают внимание исследователей не только как гетероциклический класс органических веществ с довольно широким спектром биологической активности и ценными фармацевтическими препаратами (Монастрол, Нифедипин) [1], но и как высокоэффективные ключевые соединения для модификации уже существующих биологически активных матриц или надстраивания на их основе новых гетероциклов, осуществляя молекулярный дизайн известных природных соединений.

Один из общих подходов к синтезу частично гидрированных пирроло[3,4-d]пиримидин-2,5-дионов основан на циклизации 6-бромметилпиримидин-2-онов (I) с первичными аминами [2], однако применение в этом случае ароматических и жирных диаминов в литературе не описано. Нами было проведено исследование результатов взаимодействия 6-галогенметилзамещенных пиримидинов (I) с жирными (этилендиамин) и ароматическими (о-, м-, п-фенилен) диаминами. Было установлено, что диамины жирного ряда в реакции циклизации с I образуют соответствующие бисгексагидропирроло[3,4-d]пиримидин-2,5-дионы (V). Выделить представителей монопирроло[3,4-d]пиримидин-2,5-дионов (IV) в этом случае нам не удалось, не зависимо от широкого варьирования исходных реагентов. В тоже время использование в реакции циклизации ароматических о-, м-, п-замещенных фенилендиаминов однозначно приводит к

синтезу монопирроло[3,4-d]пиримидин-2,5-дионов (II). В случае проведения процесса в мягких условиях на примере о-фенилендиамина удалось выделить первичные продукты замещения галогена на одну из аминогрупп III. Последние легко подвергаются дальнейшей гетероциклизации до соответствующих бициклов (II).



Литература

1. Карпе С.О., *Acc. Chem. Res.*, 33, 879 (2000).
2. Карпе С.О. *Tetrahedron*. 49, 6937 (1993).

Синтез 1,2,3-дитиазолильных катион-радикалов

Попов В.В., Константинова Л.С., Ракитин О.А.

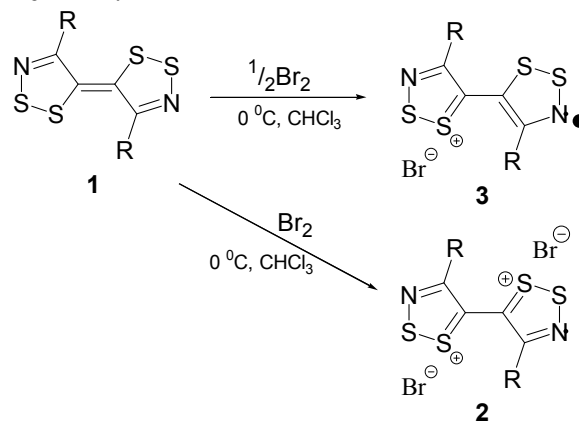
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
119991, Москва, Ленинский просп., 47. E-mail: dzarpvv@mail.ru

За последние тридцать лет произошел значительный прорыв в химии новых материалов. Установлено, что отдельные органические молекулы или группы молекул способны проводить электрический ток и хранить биты информации.¹ Использование молекулярных проводников и магнитных материалов предоставляет широкие возможности для создания устройств, действующих в значительном температурном интервале, и обеспечивает возможность регулирования технических параметров на уровне молекул.

Весьма перспективными соединениями в этой области являются радикальные производные сера-азотистых гетероциклов, в том числе 5,5'-би-1,2,3-дитиазолов.

С целью синтеза такого рода соединений нами было исследована реакция полученных ранее 5,5'-би-1,2,3-дитиазолов **1** с молекулами галогенов. Оказалось, что иод не реагирует с би-дитиазолами **1**, исходные соединения были выделены с количественными выходами. В реакции с эквивалентным количеством Br₂ при комнатной температуре в хлороформе происходит образование 5,5'-би-1,2,3-дитиазолиевых солей **2**, таким образом, во взаимодействие вступают оба гетероциклических кольца. Лишь при реакции с 0.5 эквивалентом Br₂ при -5 °С селективно получают 5,5'-би-1,2,3-дитиазолиевые катион-радикалы **3** с выходами 70 – 90%.

Строение полученных соединений доказано данными элементного анализа, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, а для катион-радикалов получены спектры ЭПР, данные которых близки к расчетным.



R = Ph, 4-FC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, thyen-2-yl, Cl

Синтезированные нами катион-радикалы **3** представляют интерес в качестве токопроводящих и магнитных материалов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 08-03-00003а.

Литература

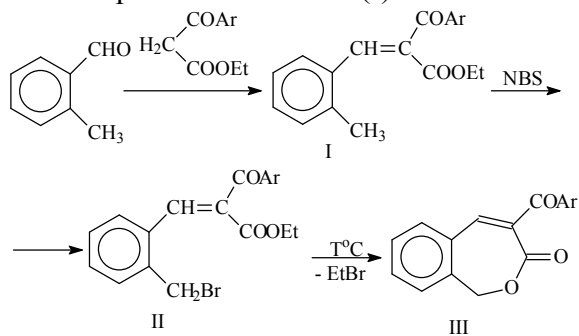
1. J. M. Rawson, A. Alberola, A. Whalley., *J. Mater. Chem.*, 2006, **16**, 2560.
2. L. S. Konstantinova, O. I. Bolshakov, O. A. Rakitin. Abstracts of the 23rd International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, Moscow, Russia, 2008, June 29 – July 4, P 93.

Синтез 4-ароил-1H-бензо[с]оксепин-3-онов

Потапова А.А., Глухов А.А., Кириллов Н.Ф.

Пермский государственный университет, ул. Букирева, д.15
Пермь, 614990, Россия, e-mail: kirillov@psu.ru

Реактивы Реформатского присоединяются к активированной двойной связи, образуя соответствующие продукты присоединения [1-3]. С целью получения соединений с активированной двойной связью, входящей в состав семичленного цикла, для использования их в реакции Реформатского нами был разработан метод синтеза 4-ароил-1H-бензооксепин-3-онов по следующей схеме. Конденсацией о-толуилового альдегида с этиловыми эфирами ароилуксусных кислот в присутствии пиперидина были получены этиловые эфиры 2-ароил-3-о-толилакриловой кислоты (I).



Ar = Ph, 3-BrC₆H₄, 4-BrC₆H₄.

Бромирование этих эфиров N-бромсукцинимидом привело к этиловым эфирам 2-бензоил-3-(2-бромметилфенил)-акриловых кислот (II). Последние при температуре 240°C циклизуются с выделением бромэтана, образуя с выходами 89-93% целевые продукты (III).

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. В настоящее время ведется изучение их биологической активности.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 07-03-96035).

Литература

1. Ocampo R., Dolbier W.R., *Tetrahedron*, 60, 9325 (2004).
2. Щепин В.В., Калужный М.М., Щепин Р.В., Вахрин М.И., *ЖОрХ*, 39(6), 892 (2003).
3. Щепин В.В., Степанчн Ю.Г., Силайчев П.С., Ежикова М.А., Кодесс М.И., *ЖОрХ*, 43(7), 1009 (2007).

Метод синтеза 5-(N,N-дизамещенных)-амино-3-(2-оксопропил)-1,2,4-тиадиазолов.

Прошин А.Н., Пушин А.Н., Сергеев Д.Ю., Бачурин С.О.

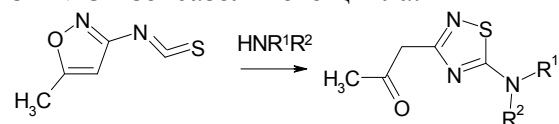
Институт физиологически активных веществ РАН, Московская область, г. Черноголовка

Современные статистические данные дают основание считать возраст-зависимые нейродегенеративные расстройства, например болезнь Альцгеймера (БА), наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, наиболее серьезной медико-социальной проблемой в развитых странах. В последние годы в качестве препаратов для терапии БА предложены производные 5-амино-1,2,4-тиадиазолов, проявляющие свойства ингибиторов n-NO-синтазы и ацетилхолинэстеразы [1,2].

В этой связи поиск новых тиадиазольных «билдинг-блоков» представляется весьма перспективным. Так, структура 5-амино-3-(2-оксопропил)-1,2,4-тиадиазола, содержащая легко модифицируемую кетогруппу, кажется достаточно интересной. Стандартный метод получения заключается в перегруппировке Боултона-Катрицкого 5-метил-3-аминоизоксазола под действием разнообразных изотиоцианатов. Однако известные методы синтеза тиадиазольного цикла не позволяют получать N,N-дизамещенные 5-амино-1,2,4-тиадиазолы.

Нами предложен удобный метод синтеза с высоким выходом (80-90%) неописанных в литературе 5-(N,N-дизамещенных)-амино-3-(2-оксопропил)-1,2,4-тиадиазолов взаимодействием 5-метил-изоксазолил-3-изотиоцианата [3] с вторичными аминами в апротонных растворителях (DMCO, CH₃CN).

При котором происходит рециклизация промежуточных тиомочевин в тиадиазольное кольцо за счет атаки нуклеофильной тиокарбонильной группой связи N-O изоксазольного цикла.



$R^1, R^2 = \text{Alk, HetAr, HetArAlk, } -(\text{CH}_2)_{4-6}-, -(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-,$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^3(\text{CH}_2)_2-,$ где $R^3 = \text{Ar, HetAr, ArAlk}$

Для оценки физиологической активности новых производных 1,2,4-тиадиазола (более 30 соединений) в ИФАВ РАН определялась способность каждого вещества ингибировать глутамат-зависимый захват Ca²⁺ (на синапсомах мозга крысы) как меры нейропротекторного действия соединения.

По результатам тестирования для дальнейшей модификации выбрано соединение IP-9231 ($R^3 = -\text{C}_6\text{H}_4\text{-m-CF}_3$).

Литература

1. T. Condo et al. Bioorg. Medical Chem. 16, (2008) 6193-6206.
2. A. Castro et al. Bioorg. Medical Chem. 14, (2006) 1644-1652.
3. Прошин А.Н., Пушин А.Н., Макаров М.В. Димер 5-метил-3-изоксазолил-3-изотиоцианата. ХГС, 2007, № 11, с. 1738-1739.

Сравнительная характеристика реакционной способности производных 2,6-диметилникотиновой кислоты в реакции гидразиолиза

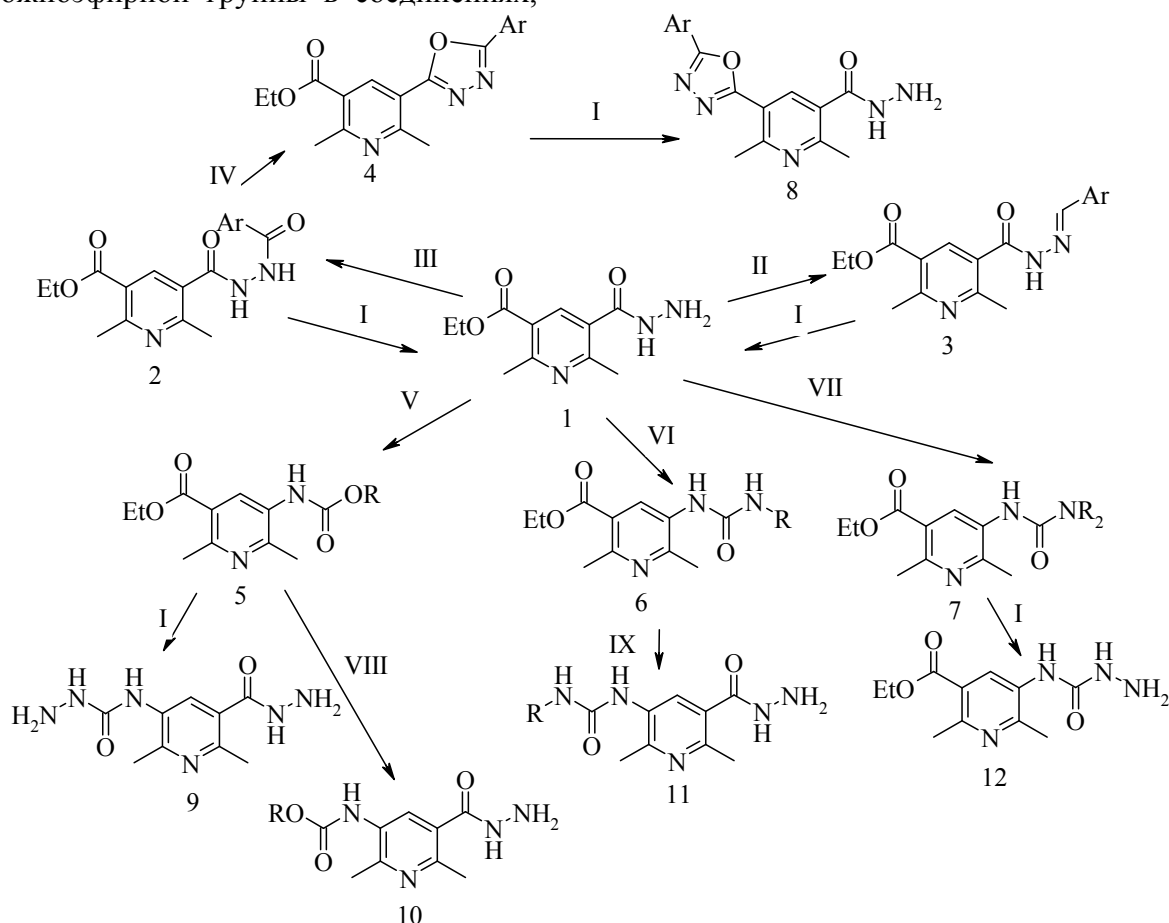
Пугачева А.С., Воевудский М.В., Нестерова Е.Ю.

Днепропетровский национальный университет им. О. Гончара
49050, г. Днепропетровск, пр. Гагарина 72

Изучение особенностей гидразиолиза производных ароматических и гетероциклических карбоновых кислот остается важным аспектом химии гидразидов. Особое внимание привлекает возможность прогнозирования направления реакции гидразиолиза при одновременном присутствии в молекуле разных функциональных групп.

С целью изучения гидразиолиза сложноэфирной группы в соединениях,

содержащих два и более реакционных центра нами были синтезированы 1,2-диацилгидразины (2), ацилгидразоны (3), 1,3,4-оксадиазолы (4), уретаны (5) и мочевины (6,7) на основе гидразида-2,6-диметил-5-этоксикарбонил-никотиновой кислоты (1). Гидразиолиз проходил под действием спиртовых растворов гидразингидрата различной концентрации с образованием продуктов (8-12) по схеме:



R=Alk, Ar

I: NH₂NH₂·H₂O/i-PrOH, T

II: ArCHO

III: ArCOCl

IV: POCl₃

V: 1) NaNO₂/HCl, 2) NaHCO₃ 3) T, C₆H₆, ROH

VI: 1) NaNO₂/HCl, 2) NaHCO₃ 3) T, C₆H₆, RNH₂

VII: 1) NaNO₂/HCl, 2) NaHCO₃ 3) T, C₆H₆, R₂NH

VIII: NH₂NH₂·H₂O/i-PrOH

IX: NH₂NH₂·H₂O:i-PrOH = 1:1, T

Гетероциклизация производных 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот под действием 2-амино-5-меркапто-1,3,4-тиадиазола

Пулина Н.А., Залесов В.В., Рубцов А.Е., Мокин П.А., Вахрин М.И.

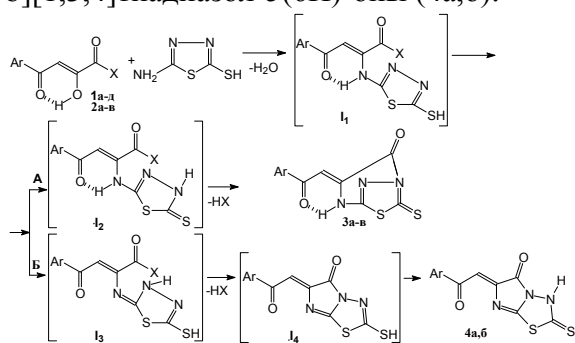
Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Ленина, д.48

Пермский государственный университет, ул. Букирева, д. 15

Пермь, 614990, Россия e-mail: pulina_jane@mail.ru

Ранее мы сообщали о синтезе N-гетериламинов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот в результате реакции 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с 2-амино-5-Р-1,3,4-тиадиазолами (R=H, Me, Et, SEt, SH). Показано наличие в растворах этих соединений прототропной кето-енольной, amino-иминной и тион-тиольной таутомерии [1,2].

В продолжение работ нами изучены реакции 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот (1а-д) и их метиловых эфиров 2а-в с 2-амино-5-меркапто-1,3,4-тиадиазолом в расплаве при 120°C в течение 15 минут. Установлено, что не зависимо от строения карбонильного субстрата 1, 2, осуществляется их гетероциклизация с образованием 3-(2-арил-2-оксоэтилиден)-7-тиоксо-6-тиа-1,4,8-триазабицикло[3.2.1]окта-5(8)-ен-2-онов (3а-в). Кроме того, в случае реакции кислот 2а,г из реакционной смеси также выделены 6-(2-арил-2-оксоэтилиден)-2-тиоксо-2,3-дигидро-имидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазол-5(6Н)-оны (4а,б):



- 1: X=OH, Ar = Ph(a), 4-CH₃C₆H₄(б), 4-CH₃OC₆H₄(в), 4-BrC₆H₄(г), 4-ClC₆H₄(д).
2: X=CH₃O, Ar = 4-CH₃C₆H₄(а), 4-CH₃OC₆H₄(б), 4-BrC₆H₄(в).
3: Ar = 4-CH₃C₆H₄(а), 4-CH₃OC₆H₄(б), 4-BrC₆H₄(в). 4: Ar = Ph(a), 4-ClC₆H₄(б).

Механизм образования соединений 3,4, вероятно, заключается в реализации первоначальной атаки первичной аминогруппы гетериламина на атом С₂ кислоты с образованием интермедиата I₁. В дальнейшем интермедиат I₁ способен в условиях протекания реакции стабилизироваться двумя путями. Путь А реализуется после миграции атома водорода меркаптогруппы к атому N₄ гетероцикла с образованием интермедиата I₂, который элиминируя воду или метанол, циклизуется в соединение 3. Путь Б предполагает миграцию экзоциклического атома водорода к атому N₃ тиадиазола, отщепление молекулы воды или метанола и последующую миграцию протона от меркаптогруппы на атом N₄ гетероцикла с выделением производного имидазотиазола 4.

Строение соединений 3, 4 подтверждено методами ИК-, ЯМР¹H-спектроскопии, а также масс-спектрами.

Обнаружена противовоспалительная и анальгетическая активность производных 4.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 08-03-00488а).

Литература

- Пулина Н.А., Залесов В.В., Мокин П.А., Баш. хим. журн., 14 (3), 52 (2007).
- Пулина Н.А., Залесов В.В., Юшков В.В., Мокин П.А., Вопросы биол., мед. и фарм. хим., 2, 37 (2008).

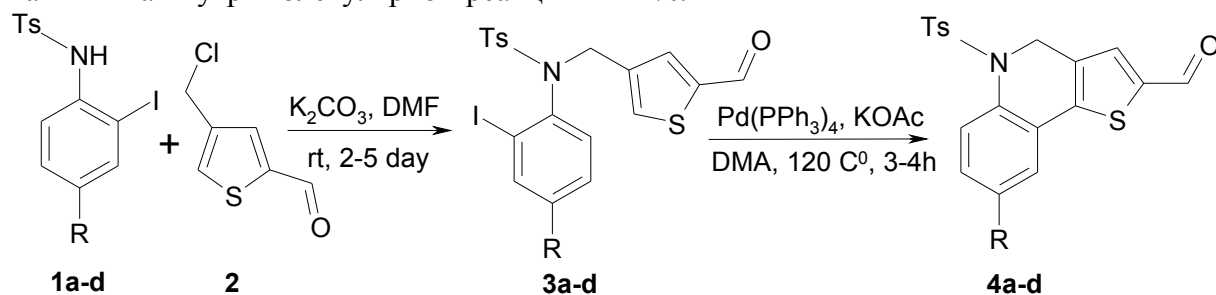
Новый подход к синтезу N-тозил-4,5-дигидротиено[3,2-с]хинолинов

Растрепин А.А., Поендаев Н.В., Кацнель А.Л., Фисюк А.С.

Омский государственный университет им. Ф. М. Достоевского, химический факультет,
пр. Мира 55а, Омск, 644077, Россия.

Производные тиено[3,2-с]хинолинов привлекают интерес как вещества с высокой физиологической активностью. Известные способы их получения не рациональны и многостадийны [2]. Нами предложен простой и удобный подход к синтезу N-тозил-4,5-дигидротиено[3,2-с]хинолин-2-карбальдегидов **4a-d**, основанный на внутримолекулярной реакции

Хека N-тозил замещенных 4-[(2-иодоарил)амино]метил]-2-тиофенкарбальдегидов **3a-d**. Синтез соединений **3a-d** осуществлен алкилированием N-тозиланилинов **1a-d** 4-хлорметил-тиофенкарбальдегидом **2** [2], протекающим в присутствии карбоната калия в диметилформамиде с выходами 64–72 %.



a) R=H, b) R=Me, c) R=F, d) R=Cl

Было показано, что внутримолекулярное арилирование соединений **3a-d** протекает с при нагревании в течение 3–4 часов в диметилацетамиде, содержащем ацетат калия и каталитические количества тетракис(трифенилфосфин)палладия(0). Выходы N-тозил-4,5-дигидротиено[3,2-с]хинолин-2-карбальдегидов **4a-d** составляют 70–95 %.

Литература

1. K.Görlitzer, B.Gabriel, P. Froberg, I Wobst, G. Drutkowski, J. Wiesner, H. Jomaa. Pharmazie. 2004, 59, 439–442.
2. Бельский Л.И., Карманова Л.Б., Гольфарб Я.Л. ХГС, 1978, 11, 1474–1476.

Реакционная способность 5-бензилидентиибарбитуровых кислот

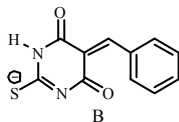
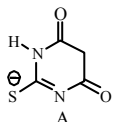
Рахимов А.И., Авдеев С.А.

Волгоградский государственный технический университет, пр. Ленина, 28
Волгоград, 400131, Россия e-mail: organic@vstu.ru

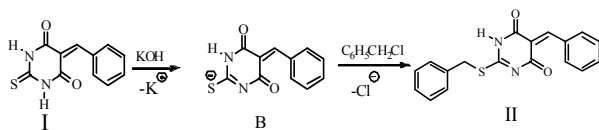
Ранее было показано [1], что S-бензилирование тиобарбитуровой кислоты в водно-диоксановой среде приводит к получению 2-(бензилтио)пиримидин-4,6(1H,5H)-диона и определяется стабильностью генерируемого тиолятного аниона (А).

В данной работе рассмотрено влияние введения в 5-положение 2-тиоксодигидропиримидин-4,6(1H,5H)-диона бензилиденовой группы на электронную структуру генерируемого тиолятного аниона (В) и использование его в синтезе (5Z)-5-бензилиден-2-(бензилтио)пиримидин-4,6(1H,5H)-диона.

Квантово-химический анализ методом AM1 [2,3] аниона В, генерируемого из 5-бензилидензамещенного, указывает на повышение его стабильности ($E_B = -2693.8$ ккал/моль по сравнению с $E_A = -1345.5$ ккал/моль), сопровождающее понижением электронной плотности на атоме серы ($S_A = -0.450$ по сравнению с $S_B = -0.458$), что приводит к снижению реакционной способности аниона В по сравнению с анионом А.



Этим объясняется низкая реакционная способность 5-бензилидензамещенного тиолятного аниона в реакциях нуклеофильного замещения, в частности при замещении хлора в бензилхлориде. В связи с этим нами был использован межфазный катализ в реакции бензилхлорида с 5-бензилиден-2-тиоксодигидропиримидин-4,6(1H,5H)-дионом (I). Реакция идет по схеме:



Установлено, что применение межфазного катализатора-дibenzo-18-краун-6 позволяет повысить выход продукта (5Z)-5-бензилиден-2-(бензилтио)пиримидин-4,6(1H,5H)-диона (II) с 16% до 35%. Применение указанного межфазного катализатора проводилось в условиях использования в качестве органической фазы толуола, а в качестве водной фазы- водного раствора калиевой щелочи.

Анализ литературных данных [4] показывает, что dibenzo-18-краун-6 дает наиболее устойчивый комплекс с катионом калия, что подтверждает необходимость использовать в качестве основания именно калиевую щелочь.

Литература

1. Рахимов А.И., Авдеев С.А, Ле Тхи Доан Чанг.// ЖОХ. Принято к опубликованию.
2. Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A, *J. Comput. Chem.* V.14. P.1347 (1993).
3. Voets R., *J.Comput.Chem.* V.11. P.269 1990.
4. Хираока М. Краун-соединения. Свойства и применение. М.: Мир, 1986. С. 363.

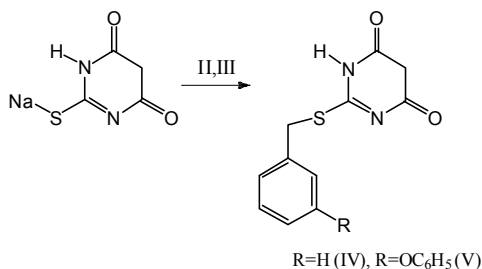
Нуклеофильное замещение с участием тиобарбитурата натрия

Рахимов А.И., Авдеев С.А., Ле Тхи Доан Чанг

Волгоградский государственный технический университет, пр. Ленина, 28

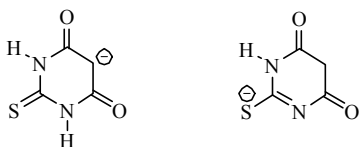
Волгоград, 400131, Россия e-mail: organic@vstu.ru

В данной работе показано, что тиобарбитурат натрия (I) реагирует с бензилхлоридом (II) и *м*-феноксibenзилхлоридом (III) преимущественно с образованием соответствующих продуктов S-замещения.



Реакция протекает в водно-диоксановой среде. Выход продукта S-бензилирования составляет 70% (IV) и 54% (V).

Квантово-химический анализ методом AM1 [1,2] генерируемых анионов из тиобарбитуровой кислоты действием натриевой щелочи указывает на большую стабильность карбаниона ($E=-1351.4$ ккал/моль) и тиолятного аниона ($E=-1345.5$ ккал/моль):



В водно-диоксановой среде вероятность образования “плотной” сольватной оболочки в наибольшей степени будет иметь место для карбаниона и затруднять его подход к положительно заряженному реакционному центру второго реагента (II, III). В связи с этим следует ожидать образование в качестве продукта реакции предпочтительно S-замещения, что и подтверждается получением конечных продуктов реакции S-бензилпроизводного IV и S-*м*-феноксibenзилзамещенного V.

Ранее [3] по результатам кинетических исследований было установлено, что введение фенокси-заместителя в *мета*-положение бензилхлорида снижает его реакционную способность с натриевой солью 6-метил-2-тиоурацила в 6 раз.

В случае применения в качестве субстрата I установлено, что при алкилировании последнего *м*-феноксibenзилхлоридом (III) реакция идет с меньшей (50%) степенью превращения (по сравнению с бензилхлоридом II) реагента I с образованием 2-[(3-феноксibenзил)тио]пиримидин-4,6 (1H, 5H)-диона (V). По-видимому, фактором, определяющим направление реакции с участием тиолятного аниона является пространственная доступность реакционного центра. На это указывает также снижение реакционной способности галогенида с введением фенокси-заместителя в *мета*-положение бензилхлорида.

Литература

1. Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A, *J. Comput. Chem.* V.14. P.1347 (1993).
2. Voets R., *J.Comput.Chem.* V.11. P.269 1990.
3. Титова Е.С. S- и O- анионы, генерируемые из 6-метил-2-тио,2-алкил (аралкил)тиоурацилов в синтезе S-моно и S,O-диалкил-бензилпроизводных: Автореф. дисс. канд. хим. наук/ ВолГТУ.- Волгоград, 2005.- 18 с.

Реакции дифторкарбена с тиопиримидинами

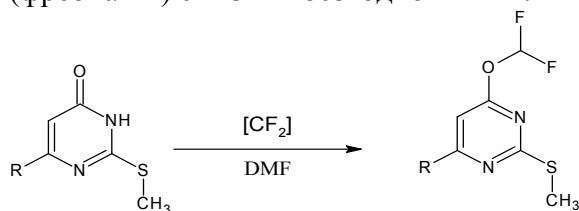
Рахимов А.И., Каменева И.Ю., Авдеев С.А.

Волгоградский государственный технический университет
400131, Волгоград, пр. Ленина, 28; e-mail: organic@vstu.ru

Введение дифторметильных групп в гетероциклические соединения привлекает исследователей возможностью получения лекарственных препаратов, пестицидов, красителей. Эффективным приемом, используемым при поиске путей усиления действия фармакологических соединений, является введение атома фтора в эти соединения. С этих позиций фторсодержащие пиримидины представляют несомненный интерес.

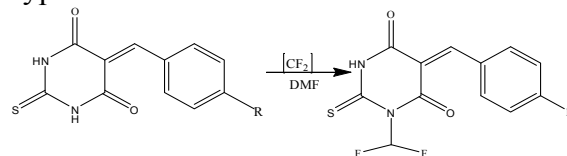
Ранее были исследованы реакции дифторметилирования 6-метил-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-она синглетным дифторкарбеном [1], изучены закономерности региоселективного О-дифторметилирования с различными производными 6-метилпиримидин-4(3H)-она, содержащими алкилсульфанильную или аралкилсульфанильную группы в положении 2 пиримидинового гетероцикла [2].

В продолжение данных работ, было исследовано дифторметилирование производных тиопиримидина - гетероциклических соединений с амбидентными нуклеофильными центрами N-C-O и N-C-S. Необходимый для проведения этой реакции дифторкарбен был получен *in situ* по реакции дифтор(хлор)метана (фреона-22) с KOH в безводном DMF.



Установлено, что замещение протекает по экзоциклическому атому кислорода, попытка проведения аналогичного превращения с участием производных, имеющих метильную группу в положении 5 пиримидинового цикла, не увенчалась успехом.

С целью синтеза новых фторорганических соединений, содержащих в своей структуре как фрагмент тиобарбитуровой кислоты, так и бензольное кольцо, осуществлена реакция дифторметилирования арилиденпроизводных тиобарбитуровой кислоты.



Установлено, что замещение протекает по одному из атомов азота. Особенностью данного превращения является тот факт, что во время реакции двойная связь между бензольным кольцом и фрагментом тиобарбитуровой кислоты не участвует в реакции дифторметилирования.

Список литературы

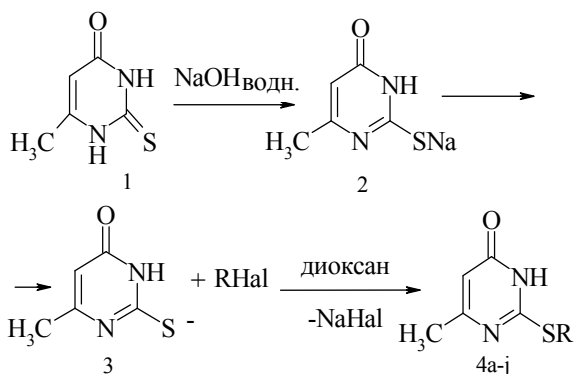
1. Рахимов А.И., Каменева И.Ю., Изв. ВолгГТУ. Сер. хим. и хим. технол., 3, 43(2006).
2. Рахимов А.И., Каменева И.Ю., Навроцкий М.Б., Титова Е.С., Кудашев С.В., ЖОХ, 78 (3), 828 (2008).

Электронное строение и свойства тиюрацила

Рахимов А.И., Титова Е.С.

Волгоградский государственный технический университет, пр. Ленина, д.28
Волгоград, 400131, Россия e-mail: organic@vstu.ru

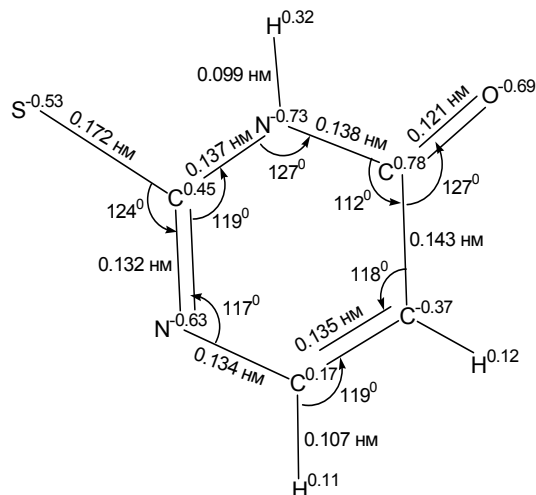
Известны способы получения S-производных 6-метил-2-тиоурацила **1** обработкой его 2-(фенокси)-, 2-(бензилокси)-1-бромэтаном или 3-(бензилокси)-1-бромпропаном в растворе ДМФА в присутствии карбоната калия при 75–80 °С в течение 6 ч. Таким способом был получен ряд производных **1**, содержащих в положении 2 (арилоксиалкил)тио-группу с выходом 46–73 % [1]. Недостатком этого метода является проведение реакции в гетерогенных условиях, невысокий выход, достаточно высокие температура и продолжительность процесса. Нами разработан метод синтеза S-монопроизводных соединения **1** нуклеофильным замещением галогена в галогенпроизводном на анион **3**, генерируемый из тиолята натрия **2**, образующегося при действии эквимольного количества натриевой щелочи на **1**, в водно-диоксановой среде [2]. Реакция с участием **3** идет в мягких условиях (30–50 °С), за короткий промежуток времени (15–60 мин) и позволяет синтезировать S-производные **4a-j** с высокими выходами (72 – 99 %):



Hal = I, Br, Cl;

R = Bn, Bn(*m*-OPh), Bn(*n*-Ad), Pr, All, Et, Bn(*n*-SOF₂), Bn(*o*-Br), Bn(*n*-Br), Ad.

Нами методом ab-initio (ограниченный Хартри-Фокка базис 6-31G**) из пакета программ GAMESS версия 6.0 [3] изучено геометрическое и электронное строение аниона **3**, представленное ниже.



Как видно из электронной структуры генерируемого из соли **2** анион **3** обладает высокой реакционной способностью по тиольному центру, что обеспечивает высокий выход алкил- и арилкил производных **1** в реакциях нуклеофильного замещения.

Литература

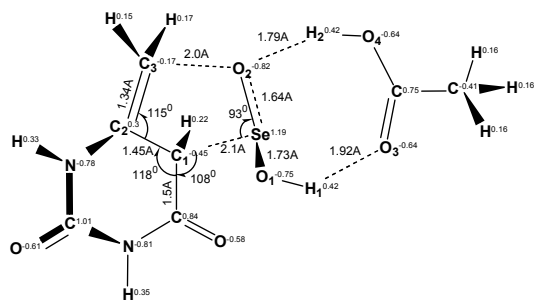
- Новиков М. С., Озеров А. А., Брель А. К., и др. Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов: Сб. науч. трудов / ВолгГТУ. – Волгоград, 53, (2002).
- Рахимов А.И., Титова Е.С. ЖОХ, 1, 92 (2007).
- M.W. Schmidt, K.K. Baldridge, J.A. Boatz, S.T. Elbert, M.S. Gordon, J.H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K.A. Nguyen, S.J. Su, T.L. Windus together with M. Dupuis, J.A. Montgomery J., *J. Comput. Chem.* 14, 1347 (1993).

Оротовый альдегид. Синтез и реакции с аминокислотами

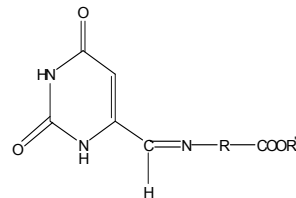
Рахимов А.И., Шульман Р.Б.

Волгоградский государственный технический университет, пр. Ленина, 28
Волгоград, 400131, Россия e-mail: organic@vstu.ru

Нами было установлено, что окисление 6-метилурацила селенистой кислотой в среде уксусной кислоты в отличие от использования в тех же условиях оксида селена, позволяет значительно снизить количество применяемой уксусной кислоты и увеличить выход оротового альдегида [1,2]. Окисление 6-метилурацила в оротовый альдегид диоксидом селена и селенистой кислотой в среде уксусной кислоты идет по наиболее вероятному механизму, включающему образование промежуточного ангидрида уксусной и селенистой кислот, обладающего большей реакционной способностью. Данная реакция протекает через стадию электрофильной атаки пятого положения пиримидинового цикла с последующим образованием 6-метиленового производного (квантово-химический анализ проведен методом AM1).



Дальнейшее окисление идет с образованием Se, оротового альдегида и воды, способствующей разделению конечных продуктов реакции. Нами изучен синтез иминопроводных по реакции оротового альдегида с глицином, эфирами олигомеров ϵ -аминокапроновой кислоты, *n*-аминобензойной кислоты и её эфира:



$R = -CH_2-$ $R' = H$; $R = -C_6H_4-p$ $R' = H$;
 $R = -C_6H_4-p$ $R' = Et$;
 $R = -[(CH_2)_5C(O)NH]_2(CH_2)_5-$ $R' = Bu-n$

Реакцию проводили в органическом растворителе (спирт, уксусная кислота) в случае сложных эфиров аминокислот и олигомеров или в воде для аминокислот. Температуру реакции изменяли в диапазоне от 40 до 70 °С. Выход иминов в зависимости от структуры исходных веществ составляет 32 – 81%. Наибольший выход получен для *n*-аминобензойной кислоты. На примере глицина были рассмотрены стадии реакции оротового альдегида с аминокислотами.

Литература

1. А.И. Рахимов, И.Е. Крюков, Р.Б. Шульман, П.Ю. Синельников, *Сборник научных трудов. РПК «Политехник»*. Волгоград, 2000, 170.
2. M.W.Schmidt, K.K.Baldrige, J.A.Boatz, S.T.Elbert, et.l., *J. Comput. Chem.*, 1347, 14 (1993).

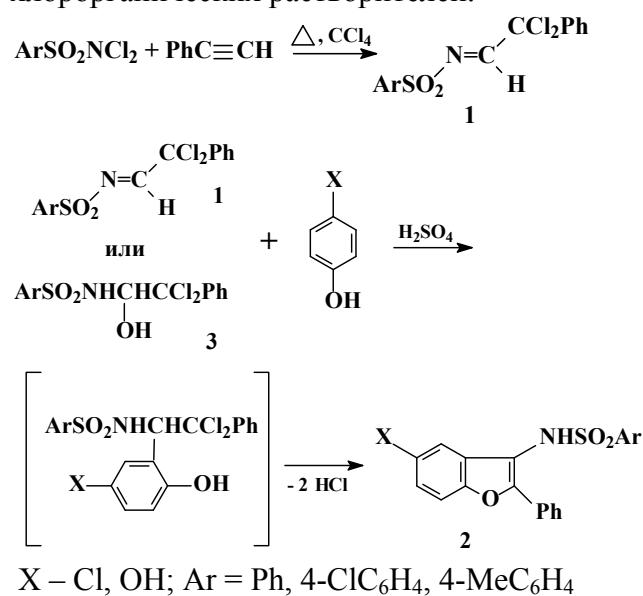
Новый подход к 3-аминобензофуранам на основе -сульфонилиминов фенилдихлоруксусного альдегида

Розенцвейг Г.Н., Серых В.Ю., Розенцвейг И.Б., Левковская Г.Г.

Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук,
664033, ул. Фаворского, 1; Иркутск. Факс: (3952)419346; тел: (3952)424911; E-mail: i_roz@irioch.irk.ru

Ранее были сформированы [1, 2] и усовершенствованы [3] методы получения арилсульфонилиминов фенилдихлоруксусного альдегида **1** – высокоактивных реагентов, открывающих подходы к функционализированным производным амидов ациклического и гетероциклического строения [4-6].

Систематически исследуя синтетический потенциал иминов **1**, мы установили, что их реакции с 4-замещенными фенолами приводят к функционализированным бензофуранам **2**. Вместо иминов **1** в реакциях могут быть использованы полихлорэтиламиды, содержащие нуклеофугные фрагменты в α -положении к амидному атому азота, например N-(1-гидрокси-2-фенил-2,2-дихлорэтил)амиды **3**. Реакции эффективно протекают в присутствии концентрированной серной кислоты в среде хлорорганических растворителей.



По-видимому, образование бензофуранов **2** включает стадию C-

амидоалкилирования фенола в *орто*-положение к гидроксильной группе, после чего реализуются беспрецедентно легкая внутримолекулярная гетероциклизация и самопроизвольное дегидрохлорирование. Наличие фенильного заместителя в структуре соединений **1** и **3**, вероятно, способствует осуществлению реакции гетероциклизации.

Структура соединений **2** была изучена и доказана физико-химическими методами.

Известны препараты, содержащие в своей структуре бензофураны, обладающие антидепрессивным, урикодепрессивным эффектом, являющиеся местноанестезирующим, анальгетическим, спазмолитическим средством. В связи с этим аминобензофураны представляют интерес как перспективные биологически активные вещества.

Литература

1. Лабейш Н. Н., Порфирьева Ю.И., Петров А.А., *ЖОрХ*, 21(3), 659 (1985).
2. Дроздова Т.И., Мирскова А.Н., Левковская Г.Г. *ЖОрХ*, 28(6), 1236 (1992).
3. Розенцвейг И.Б., Розенцвейг Г.Н., Мирскова А.Н., Чернышев К.А., Кривдин Л.Б., Левковская Г.Г., *ЖОХ*, 78(7), 1135 (2008).
4. Розенцвейг Г.Н., Розенцвейг И.Б., Левковская Г.Г., Мирскова А.Н., *ЖОрХ*, 39(12), 1875 (2003).
5. Розенцвейг Г.Н., Розенцвейг И.Б., Левковская Г.Г., Албанов А.И., Мирскова А.Н., *ЖОрХ*, 39(12), 1872 (2003).
6. Розенцвейг Г.Н., Розенцвейг И.Б., Мирскова А.Н., Левковская Г.Г. *ЖОрХ*, 42(3), 470 (2006).

Синтез, строение и химические свойства N-замещенных 2(3)-имино-2,3-дигидрофуран-3(2)-онов

¹Рубцов А.Е., ¹Тюнева А.В., ¹Быстрицкая О.А., Саитова Л.Р., ¹Шипиловских С.А., Пулина Н.А., ²Игидов Н.М., ¹Лисовенко Н.Ю., ³Фешин В.П., ⁴Рязанов В.Н., ¹**Залесов В.В.**

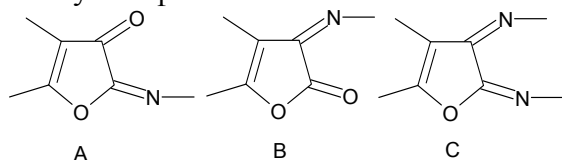
¹ГОУВПО «Пермский государственный университет», ул. Букирева д.15, г. Пермь, 614990, Россия, e-mail: alekhsandr.rubtsov@psu.ru

²ГОУВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия Федерального Агентства по здравоохранению и социальному развитию» ул. Ленина д.48, г.Пермь, 614990, Россия

³Институт технической химии УрО РАН ул. Ак. Королева, д.3, г. Пермь, 614013, Россия

⁴Филиал ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ «Пермское НПО «Биомед» ул.Братская, д. 177, г. Пермь, 614089, Россия

Для N-замещенных 2-имино-2Н-фуран-3-онов (А), 3-имино-3Н-фуран-2-онов (В) и 2,3-дииминопроизводных 2,3-дигидрофурана (С) рассматриваются новые методы синтеза, особенности строения (с привлечением квантово-химических расчетов) и химические превращения в реакциях с ОН-, NH- и СН-нуклеофилами.



Новые данные приводятся в сравнении с полученными ранее [1].

Литература

1. Залесов В.В., Рубцов А.Е., ХГС, 2, 163-186 (2004).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 08-03-00488)

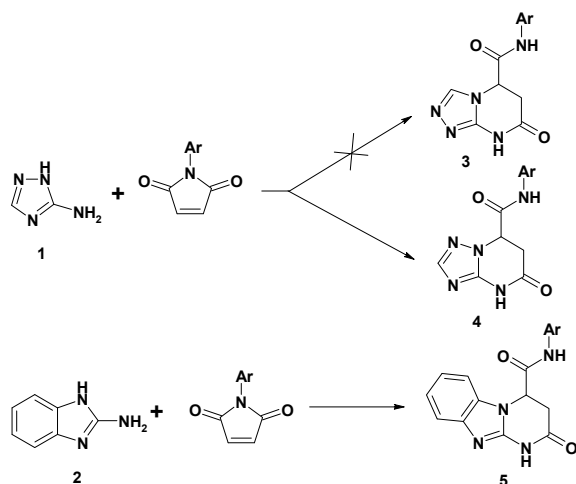
Взаимодействие N-арилмалеимидов с 1,3-азотсодержащими бинуклеофилами

Руденко Р.В., Комыхов С.А., Мусатов В.И., Шишкин О.В., Шишкина С.В.,
Десенко С.М.

ГНУ НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины
пр. Ленина, 60, Харьков, 61001, Украина.

Известно [1, 2], что взаимодействие N-арилмалеимидов с различными 1,3-N,S-бинуклеофилами – тиоамидами и производными тио-мочевин, приводит к образованию производных тиазолонов и сложных полициклических соединений. Взаимодействие же N-арилмалеимидов с гетеро-циклическими, такими как 3-амино-1,2,4-триазол и 2-аминобензимидазол, может приводить к различным региоизомерам или смесям продуктов с различной направленностью. В работе [3] сообщалось о взаимодействии аминокетолов **1** и **2** с производными малеимидов с образованием азолопиримидинов **3** и **5**. Выводы о строении полученных соединений были сделаны на основе анализа спектров ^1H ЯМР.

Нами получены результаты, отличные от описанных в работе [3]:



В результате проведения данных реакций в условиях, описанных в [3], нами получены индивидуальные вещества, по характеристикам и данным спектров

^1H ЯМР идентичные к приведенным в работе [3]. Данные эксперимента ЯЭО полученные, для соединения **3**, при облучении сигнала метинового протона пиримидинового цикла позволили установить пространственную сближенность этого протона с NH протоном экзациклической амидной группы и протонами в орто-положениях арильного заместителя. В тоже время, эффекта Оверхаузера между метиновыми протонами пиримидинового и триазольного циклов не обнаружено. Полученные данные позволяют предложить для продуктов взаимодействия амина **1** структуру **4**, а не **3**, как указывается в [3].

Строение соединения **4** было дополнительно подтверждено методом рентгеноструктурного анализа.

Также, установлено, что взаимодействие N-арилмалеимидов с 2-аминобензимидазолом приводит к образованию производных пиримидо[1,2-а]бензимидазолов **5**. Такой вывод сделан на основе сравнения данных ЯМР ^1H и ^{13}C с применением ЯЭО.

Литература

1. Takido Toshio, ItabashiKunio, *Synthesis*, 430 (1985).
2. Takido Toshio, Tamura Sachiko, Sato Kenji, Kamijo Haruo, Nakazawa Toshikatsu, *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 437 (1998).
3. Ю.А. Ковыгин, Д.В. Крыльский, А.В. Зорина, Х.С. Шихалиев, *ХГС*, №9, с.1404 (2004).

Закономерности координации дипирролилметенов *s*-, *p*-, *d*- и *f*-элементами. Типы и устойчивость хелатных узлов

Румянцев Е.В.¹, Десоки А.¹, Антина Е.В.^{1,2}, Захаров А.Г.^{1,2}

¹Ивановский государственный химико-технологический университет, пр. Ф. Энгельса, д. 7
Иваново, 153000, Россия e-mail: evr@isuct.ru

²Институт химии растворов РАН, ул. Академическая, д. 1
Иваново, 153045, Россия e-mail: eva@isc-ras.ru

Удачное сочетание легко поляризуемой ароматической системы лигандов дипирролилметенов и металлического центра координации приводит к появлению внутримолекулярного переноса заряда, вследствие чего металлокомплексы дипирролилметенов обладают тем набором спектральных и фотофизических характеристик, которые необходимы для создания лазерных красителей, флуоресцентных меток и сенсоров для различных областей современной науки и техники.

В данной работе представлены результаты исследований, отражающих закономерности образования комплексов дипирролилметенов с *s*-, *p*-, *d*- и *f*-элементами. Рассматриваются основные типы реакций комплексообразования алкилзамещенных дипирролилметенов и их структурных изомеров с простыми и хелатными солями *d*-металлов в растворах. Данные спектральных исследований свидетельствуют, что дипирролилметены способны к образованию гомо- и гетеролептических комплексов. Показано, что тип комплекса определяется размерами катиона комплексообразователя, концентрационными условиями, а также варьированием донорно-акцепторных свойств используемого растворителя.

Впервые представлены результаты исследований взаимодействий алкилзамещенного 2,2'-дипирролилметена с солями РЗЭ [La(III), Pr(III), Sm(III), Dy(III) и др.], приводящих к образованию *трис*(дипирролилметеновых) комплексов. Установлена взаимосвязь между устойчивостью комплексов и силой поляризующего действия катиона комплексообразователя на хромофорную

систему гетероциклического лиганда (рис.), что позволяет отнести данные дипирролилметены к зондам, высокочувствительным к изменениям соотношения между ионным и ковалентным вкладами в координационные взаимодействия.

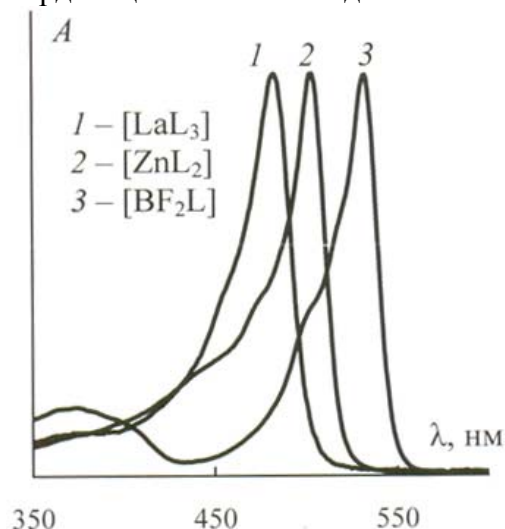


Рис. Различия в электронных спектрах поглощения комплексов дипирролилметена с *p*-, *d*- и *f*-элементами

Впервые приводятся результаты, показывающие принципиальную возможность образования комплексов дипирролилметенов с *s*-элементами (Li⁺, Ca²⁺).

Обсуждаются закономерности образования гетеролептических комплексов Cu(II), содержащих координированные анионы дипирролилметена и природных аминокислот.

Работа выполнена при поддержке Аналитической ведомственной целевой программой «Развитие научного потенциала высшей школы (2009–2010 гг.)» (проект № 2.1.1/827).

Реакция 1,3,7-триазапиренов с металлоорганическими соединениями

Сайгакова Н.А., Демидов О.П., Боровлев И.В., Писаренко С.В.

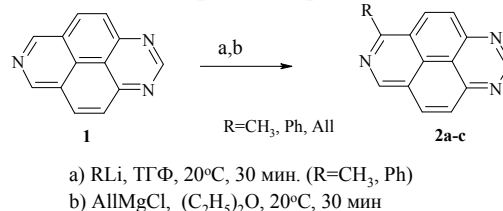
Ставропольский государственный университет, ул. Пушкина, д.1,
Ставрополь, 355000, Россия e-mail: k-biochem-gcs@stavsus.ru

Электронодефицитный характер азапиреновых систем предполагает возможность прямого замещения водорода под действием нуклеофильных частиц (S_N^H реакции).

В данной работе рассматривается нуклеофильное замещение полученных ранее 1,3-ди- [1] и 1,3,7-триазапиренов [2] в реакции с металлоорганическими соединениями. Процессы протекают по схеме «присоединение-отщепление» с образованием промежуточных σ^H -аддуктов – дигидропроизводных азапиренов, некоторые из которых удалось выделить и охарактеризовать.

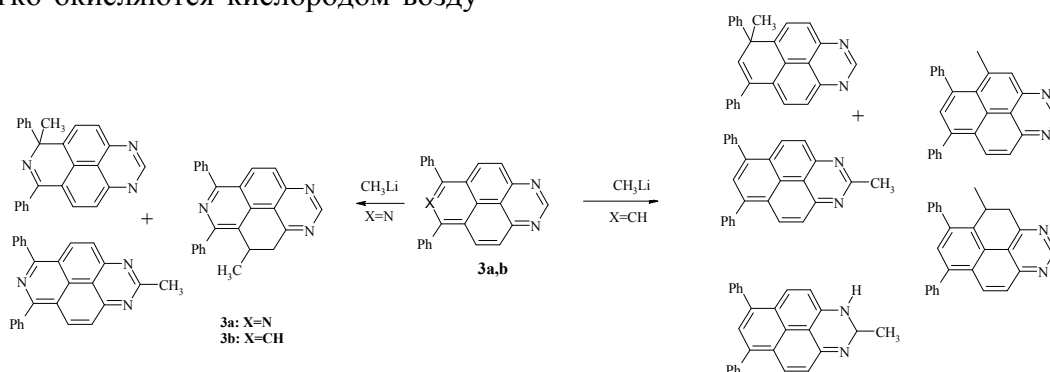
Так, 1,3,7-триазапирен (1) легко реагирует с метил-, фениллитием и реактивами Гриньяра с образованием соответствующих дигидросоединений, которые при выливании реакционной массы в воду легко окисляются кислородом возду-

ха до 6-R-1,3,7-триазапиренов **2a-c**:



Данный способ синтеза 6-R-1,3,7-триазапиренов, на наш взгляд, является наиболее удобным из уже описанных в литературе [3]. 1,3-Диазапирен в этих условиях реагирует крайне неселективно с образованием сложной смеси веществ, разделить которую нам не удалось.

В случае, если положения 6 и 8 в исследуемых гетероциклах заняты, региоселективность замещения изменяется (показано на примере реакции замещенных азапиренов **3a,b** с метиллитием в тетрагидрофуране):



Интересно, что основным продуктом реакции 6,8-дифенил-1,3,7-триазапирена (**3a**) является 2-метил-6,8-дифенил-1,3,7-триазапирен (продукт замещения в пиримидиновое ядро), в то время как замещенный 1,3-диазапирен **3b** образует, главным образом, 5-метил-6,8-дифенил-1,3-диазапирен (замещение в карбоцик-ле).

Таким образом, нами было установлено, что нуклеофильное замещение 1,3,7-триазапирена (1) протекает селективно по положению 6, т.е. в α -положение пиридинового ядра, однако введение заместителей, препятствующих реакции по

этому положению, приводит к изменению региоселективности реакции и образованию продуктов присоединения (замещения) в карбоциклическое ядро.

Литература

- Боровлев И.В., Демидов О.П., Пожарский А.Ф. *ХГС*. **2002**, № 8, 1109.
- Aksenov A., Borovlev I., Aksenova I., Pisarenko S., Kovalev D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, V. **49**, P. 707.
- Аксенов А.В., Боровлев И.В., Писаренко С.В., Аксенова И.В. // *Химия гетероцикл. соед.* **2008**, № 7, 1080.

3-(α -хлор- β -фенилэтил)хиноксалин-2(1H)-он и [a и b]гетероаннелированные системы на его основе

Сайфина Д.Ф., Мамедов В.А., Ганиева В.Р., Губайдуллин А.Т., Баландина А.А., Латыпов Ш.К., Ризванов И.Х., Литвинов И.А.

Учреждение Российской академии наук

Институт органической и физической химии имени А.Е. Арбузова КазНЦ РАН

420088, Казань, ул. Арбузова, 8; e-mail: dsaifina@iopc.knc.ru, mamedov@iopc.knc.ru

Неослабевающий интерес к химии 1,4-диазинов и конденсированных систем, в частности хиноксалинов и их азоло- и азиноаннелированных производных, связан, главным образом, с тем, что они являются фрагментами многих биологически важных соединений и медикаментов, в том числе блокаторов кальциевых каналов, препаратов, замедляющих развитие болезни Альцгеймера, обладающих противоопухолевой, антибактериальной активностью.

Ключевой стадией на пути к конденсированным хиноксалинам является синтез соответствующих функциональных производных, содержащих различные фрагменты, способные в зависимости от поставленной цели к дальнейшему превращению с образованием новых гетероаннелированных систем.

В работе рассматривается синтез 3-(α -хлор- β -фенилэтил)хиноксалин-2(1H)она **1** на основе метилового эфира хлорбензил-пировиноградной кислоты, получаемого по реакции Дарзана из метилдихлорацетата и фенилацетальдегида в присутствии *t*-BuOK, и его превращения под действием гетерокумуленов и муравьиной кислоты, приводящие к азоло-**2-4** и пирроло[*a*]аннелированным **5** производным.

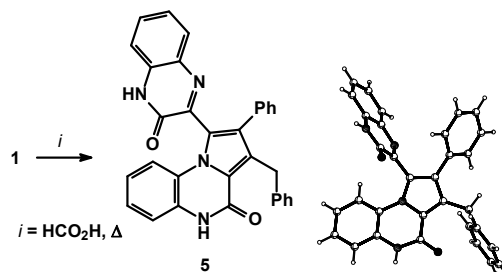
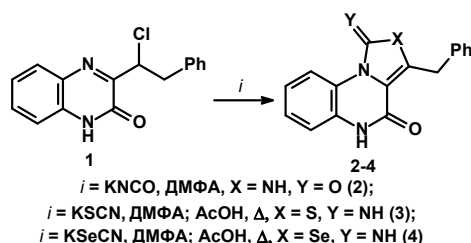
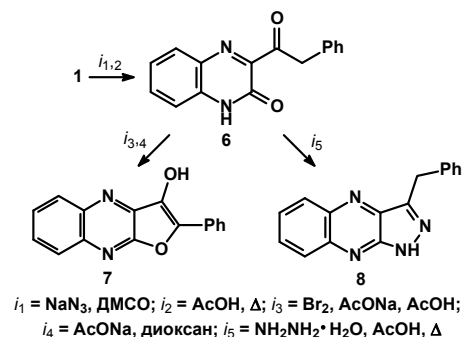


Рис. Геометрия молекулы **5** в кристалле.

Синтез [b]-аннелированных производных — фууро- **7** и пирроло[b]хиноксалинов **8** — осуществлялся на основе функционального производного соединения **1** — 3-фенилацетилхиноксалин-2(1H)она **6** с использованием брома в присутствии ацетата натрия и гидразин гидрата, соответственно.



Также обсуждаются спектральные особенности полученных соединений и возможные пути их образования.

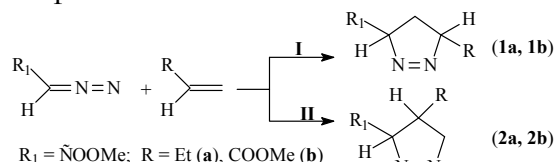
Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 03-03-32865-а, 07-03-00613а).

Исследование влияния метанола на орбитальные эффекты реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диазосоединений к C=C связи.

Самаркина А.Б., Хурсан С.Л.

Учреждение Российской академии наук Институт органической химии
Уфимский научный Центр, ул. Проспект Октября д. 71, Уфа, 450054, Россия e-mail: dokichev@anrb.ru

В приближении B3LYP/6-31G(d) проведено исследование влияния растворителя (метанол) на протекание реакции циклоприсоединения диазосоединений к олефинам.



Влияние растворителя оценивали в рамках: континуальной (А), дискретной (Б) и обобщенной (В=А+Б) моделей сольватации. Разность энергий граничных МО реагентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. CCD/6-31G(d) разность энергий граничных МО (eV) реагентов.

МОДЕЛЬ	$\Delta \epsilon_{H(1+2a)}$	$\Delta \epsilon_{L(1+2a)}$	$\Delta \epsilon_{H(1+2b)}$	$\Delta \epsilon_{L(1+2b)}$
Г. Ф.	0.467	0.535	0.504	0.454
А	0.466	0.532	0.493	0.445
Б	0.453	0.529	0.501	0.437
В	0.462	0.521	0.498	0.313

Как видно из таблицы, учет сольватации в рамках континуальной модели оказывает незначительное влияние на энергию граничных молекулярных орбиталей. Учет специфической сольватации (Б), и сочетание специфической и неспецифической сольватации (В), приводит к значительному уменьшению энергии граничных МО, особенно для полярных соединений 1 и 2б.

Таким образом метанол благоприятствует протеканию реакции за счет уменьшения разности энергий граничных МО.

В рамках теории жестких и мягких кислот и оснований оценивали региоселективность (в виде параметра Δ) и изменение скорости реакции при переходе из газовой фазы в метанол, определяемое энергией стабилизации реагентов E_{stab} . Указанные параметры вычисляли, находя “атомную мягкость” и коэффициенты

Фукуи для атомов реакционного центра по методике, описанной в [1]. Для количественной оценки влияния метанола на скорость реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения использовали уравнение Аррениуса. Предполагая неизменность предэкспоненциального множителя, находили отношение констант скорости реакции:

$$k_m/k_v = \exp(-\Delta E_{\text{stab}}/RT),$$

k_m/k_v — отношение констант скоростей реакций в метаноле и в газовой фазе.

Таблица 2. Изменение параметра региоселективности Δ и отношение констант скоростей реакции в зависимости от модели сольватации ($T=60^\circ\text{C}$).

параметр реакции	1+2a		1+2b	
	I	II	I	II
$\Delta(\text{гф})10^3$	1.7	3.6	1.0	10.0
$\Delta(\text{А})10^3$	1.7	3.9	0.6	11.7
$k_m/k_v(\text{А})$	1.0	—	3.8	—
$\Delta(\text{Б})10^3$	3.6	10.7	1.0	2.9
$k_m/k_v(\text{Б})$	16.5	—	65.8	—

Из данных таблицы 2, изучаемые реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения протекают региоселективно по направлению I как без учета влияния растворителя, так и при учете сольватации. По значениям Δ видно, что специфическая сольватация оказывает существенное воздействие на региоселективность реакции. Отношения k_m/k_v , полученные в рамках континуальной и дискретной модели, показывают, что метанол оказывает сильное влияние на скорость изучаемых реакций циклоприсоединения. Это влияние оказывается более существенным в рамках дискретной модели.

Литература:

1. A. Ponti, *J. Phys.Chem. A*, 2000, **104**, 8843.

Синтез пиридо[3,2-*b*][1,4]бензоксазепин-10(11Н)-оновых систем содержащих 1,2,4-оксадиазольный фрагмент

Сапегин А.В., Христолюбова Т.А., Иващенко А.В., Смирнов А.В., Дорогов М.В.

Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского
ул. Республиканская, д. 108, Ярославль, Россия e-mail: Sapegin_yar@mail.ru

В последнее время в научной литературе встречается все больше сообщений о получении, фармакологических свойствах и применении в лечебной практике производных бензоксазепинона.

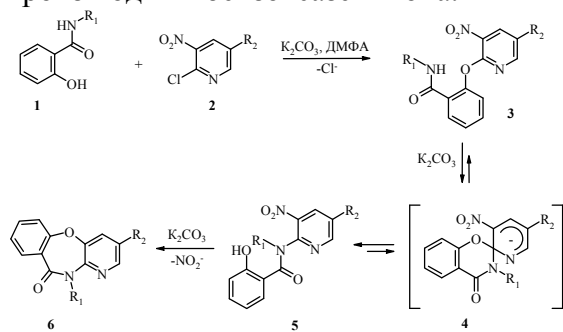


Схема 1

В данном исследовании мы продолжаем развивать разработанное нами направление синтеза производных пиридо[3,2-*b*]бензоксазепин-10(11Н)-онов, основанное на использовании в качестве реагентов *o*-нитрогалогенпиридинов и амидов салициловой кислоты. В наших работах [1,2] предложен и экспериментально обоснован механизм данного взаимодействия (Схема 1).

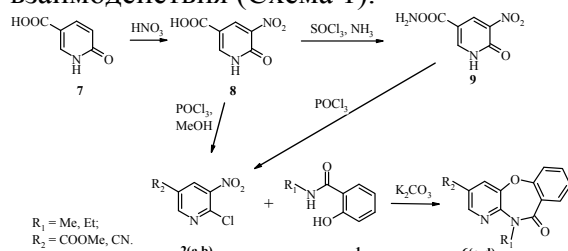
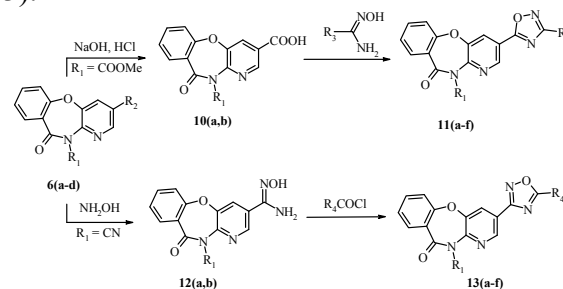


Схема 2

Используя в качестве исходных соединений 6-гидроксиникотиновую кислоту **7** (превращаемую в соответствующие *o*-нитрогалогенпиридины **2**) и амиды салициловой кислоты **1**, нами был осуществлен синтез четырех пиридобензоксазепинонов **6(a,b)**, содержащих при пиридиновом цикле либо карбометоксильную, либо нитрильную функциональные группы (Схема 2). Дальнейшая модификация функциональных групп R_2 позволила получить ряд новых поли-

гетероциклических соединений **11** и **13**, в которых пиридобензоксазепиноновая система связана углерод-углеродной связью с оксадиазольным циклом (Схема 3).



$R_1 = \text{Ph}, p\text{-MeC}_6\text{H}_4, m\text{-FC}_6\text{H}_4$
 $R_2 = \text{Ph}, m\text{-MeC}_6\text{H}_4, p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$

Схема 3

Литература

1. A.V. Sapegin, V.N. Sakharov, L.S. Kalandadze, A.V. Smirnov, T.A. Christolubova, V.V. Plachtinsky and A.V. Ivachtchenko, *Mend. Comm.*, 2008, **18**, 281.
2. А.В. Сапегин, В.Н. Сахаров, Т.А. Христолюбова, А.В. Смирнов, М.В. Дорогов и А.В. Иващенко, *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, 2008, **10**, 62.

Исследование выполнено в рамках Государственного контракта № 02.527.11.9002 на выполнение опытно-конструкторских работ по теме: «Разработка серии высокоэффективных клинических кандидатов для лечения инфекционных заболеваний на основе новых механизмов действия с применением технологий комбинаторного синтеза и высокопроизводительного скрининга» (Заказчик – Федеральное агентство по науке и инновациям)

Синтез полифторированных хинолин-2-онов путем циклизации полифторанилидов коричной кислоты под действием суперкислот

Сафина Л.Ю.,^а Баранова Ю.Ф.,^б Селиванова Г.А.,^а Колтунов К.Ю.,^{в,г}
Штейнгарц В.Д.^{а,г}

^аИнститут органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, Новосибирск, проспект ак. Лавреньева 9.

^бНовосибирский государственный педагогический университет, 630126, Новосибирск, ул. Виллюйская 28.

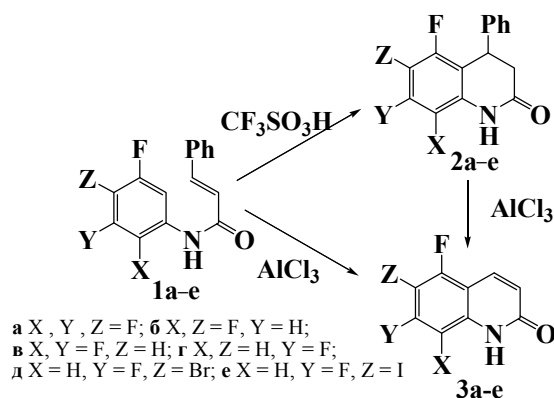
^вИнститут катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, Новосибирск, проспект ак. Лавреньева 5

^гНовосибирский государственный университет; 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 2.

Бензоазагетероциклы, в частности хинолин-2-оны [1], содержащие атомы фтора в бензольном кольце, представляют интерес как биологически активные соединения.

Основным методом синтеза хинолин-2-онов является циклизация анилидов коричной кислоты под действием кислот [2]. Примеры синтеза этими путем фторхинолин-2-онов единичны и ограничены соединениями, содержащими 1–2 атома фтора, вследствие, по-видимому, малой доступности полифторированных арил-аминов с незамещенным *орто*-положением по отношению к аминогруппе. Однако в последнее время были разработаны простые методы селективного гидродегалогенирования доступных полифторхлорариламинов и полифторацетанилидов [3], что открыло возможность синтеза полифторированных анилидов коричной кислоты и изучения возможности их превращения в полифторированные по бензольному кольцу хинолин-2-оны.

Нами показано, что полифторированные анилиды коричной кислоты **1a–e** реагируют с $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, давая соответствующие 4-фенил-3,4-дигидро-хинолин-2-оны **2a–e**, которые при действии AlCl_3 претерпевают дегидрофенилирование с образованием полифторированных хинолин-2-онов **3a–e**. Кроме того, установлено, что последние можно получать непосредственно из указанных анилидов в варианте непрерывного процесса с катализом обеих стадий хлористым алюминием.



Синтез хинолин-2-онов важен как перспективный путь к функционализированному по положению 2 хинолину с полифторированным бензольным кольцом. Это проиллюстрировано превращением полученных фторсодержащих хинолин-2-онов **3a–e** в соответствующие 2-хлор-хинолины **4a–e**.

Таким образом, разработан общий синтетический подход к полифторированному по карбоциклическому фрагменту производным хинолина, исходя из доступных фторированных анилидов коричной кислоты.

Литература

1. Ballell L. et. al. CA **2008** 148:191960, WO 009700; Breault, G. et. al. CA **2007** 146:81779, WO 2006/134378.
2. Johnston K.M. *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, 6, 847, *Tetrahedron* **1968**, 24, 5595; Conley, R.T.; Knopka W.N. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 496.; Koltunov K.Yu.; Prakash G.K.S.; Rasul G., Olah G.A. *Heterocycles* **2004**, 62, 757.
3. Shteingarts V.D. *J. Fluor. Chem.* **2007**, 128, 797.

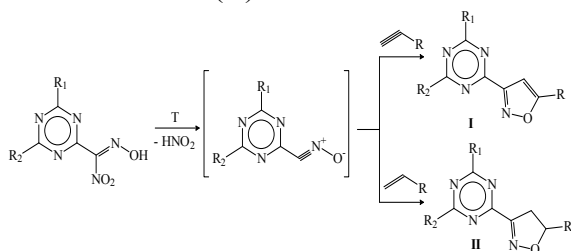
Формирование цикла изоксазола на основе нитроловых кислот ряда 1,3,5-триазина

Селезнева Е.В., Бахарев В.В.

Самарский государственный технический университет,
ул. Молодогвардейская, 244, Самара, 443100, Россия e-mail: knil@sstu.smr.ru

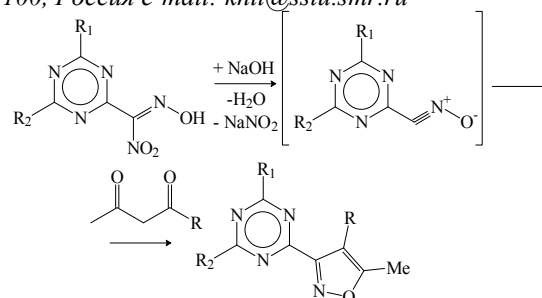
Нитроловые кислоты (нитроформальд-оксиды) могут быть источником высоко реакционноспособных нитрилоксидов. Для генерации нитрилоксидов используется два подхода: элиминирование азотистой кислоты при нагревании и депротонирование под действием сильных оснований, с последующим отщеплением нитрит-иона. Образующиеся *in situ* нитрилоксиды могут димеризоваться до фуроксанов [1], вступать в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с разнообразными диполярофилами [2,3], присоединять различные реагенты [4-6].

Нагревание нитроловых кислот ряда 1,3,5-триазина, содержащих в цикле аминные и алкоксильные заместители в среде непредельных соединений приводит к промежуточному образованию 1,3,5-триазинилнитрилоксидов, которые реагируют с непредельным соединением с образованием 3-(2-R-4-R'-1,3,5-триазин-6-ил)-5-R-изоксазолов (I) и 3-(2-R-4-R'-1,3,5-триазин-6-ил)-5-R-изоксазолинов (II).



R₁; R₂ - амино- и алкоксигруппы
R = Ph; CH₂OH; CN; COOMe; Alk

Реакция нитроловых кислот ряда 1,3,5-триазина с дикарбонильными соединениями в присутствии гидроксида натрия завершается образованием 3-(2-R-4-R'-1,3,5-триазин-6-ил)-4-R-5-метилизоксазолов.



R₁; R₂ - амино- и алкоксигруппы; R = Me; COOEt

1,3,5-Триазинилнитрилоксиды образуются при депротонировании исходных нитриформальдоксидов с последующим отщеплением нитрит-аниона. При согласованной атаке карбаниона дикарбонильного соединения по атому углерода нитрилоксида и атому кислорода нитрилоксида по атому углерода ацетильной группы в результате [3+2]-циклоприсоединения замыкается цикл 3,4,5-тризамещенного изоксазола.

Литература

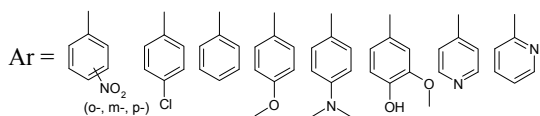
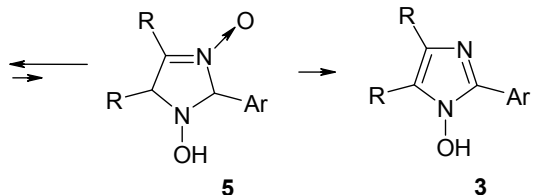
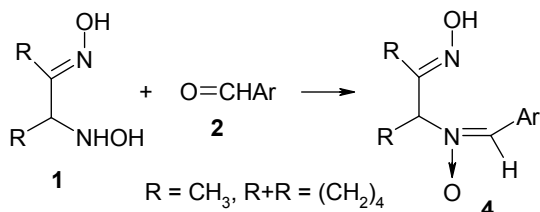
1. Хмельницкий Л.И., Новиков С.С., Годовикова Т.И., *Химия фуроксанов: строение и синтез*, Наука, Москва, 1996.
2. Matt C., Gissot A., Wagner A., Mirowski C., *Tetrahedron Lett.*, 41, 1191 (2000).
3. Quilico A., Simonetta M., *Gass. Chim. Ital.*, 76, 200 (1946).
4. Oresmaa L., Kotikoski H., Haukka M., Oksala O., Pohjala E., Vapaatalo H., Vainiotalo P., Aulaskari P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 2144 (2006).
5. Walser A., Fryer R.I., *J. Heterocycl. Chem.*, 20, 551 (1983).
6. Цупак Е.Б., Чуб Н.К., Симонов А.М., Мирошниченко Н.М., *ХГС*, 812 (1972).

Новый способ получения 2-арил-1-гидрокси-4,5-диалкилимидазолов

Селиванов Б.А., Тихонов А.Я.

Новосибирский институт органической химии СО РАН, проспект акад. Лаврентьева, д. 9
Новосибирск, 630090, Россия e-mail: Seliboba@nioch.nsc.ru

Известные способы получения 1-гидроксиимидазолов из 1,2-гидроксиламинооксимов предполагают проведение нескольких операций [1]. “One-pot” способ получения 1-гидроксиимидазолов из 1,2-гидроксиламинооксимов ранее был неизвестен. Нами показано, что кипячение эквимольных количеств алифатического 1,2-гидроксиламинооксима **1** и ароматического или гетероароматического альдегида **2** в уксусной кислоте приводит к образованию соответствующих 2-арил-1-гидроксиимидазолов **3**.



Конденсация алифатического 1,2-гидроксиламинооксима **1** и альдегида **2** приводит к нитронам **4** [2], циклизация которых и последующая дегидратация промежуточно образующихся 1-гидрокси-3-имидазолин-3-оксидов **5** дает 2-арил-1-гидроксиимидазолы **3**. На нескольких примерах было показано, что α -арил(гетарил)нитроны **4** в указанных выше условиях практически количественно превращаются в имидазолы **3**.

Все соединения получены с хорошими выходами и представляют собой бесцветные или слабоокрашенные (нитропроизводные) высокоплавкие, нерастворимые в воде вещества. Их строение подтверждено ЯМР ^1H -, ИК- и масс-спектрами. Большинство соединений синтезированы впервые, физические константы описанных ранее соединений близки к литературным [3, 4].

Литература

1. Никитина Г.В., Певзнер М.С., ХТС, (2), 147 (1993).
2. Volodarsky L.B., Tikhonov A.Ya., *Synthesis*, 704 (1986).
3. Akagane J., Allan G.G., et. al., *Suomen Kemistilehti B*, 45, 223 (1972).
4. Cornforth J. W., Huang H. T., *J. Chem. Soc.*, 731 (1948).

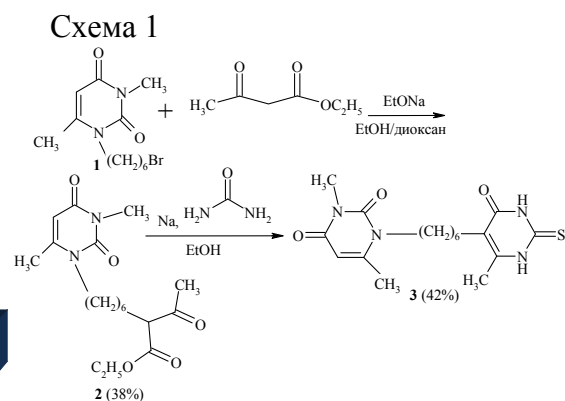
Взаимодействие алкилзамещенных урацилов с β-дикетонами и β-дикетоэфирами

Семенов В.Э., Романова Е.С., Акамсин В.Д., Резник В.С.

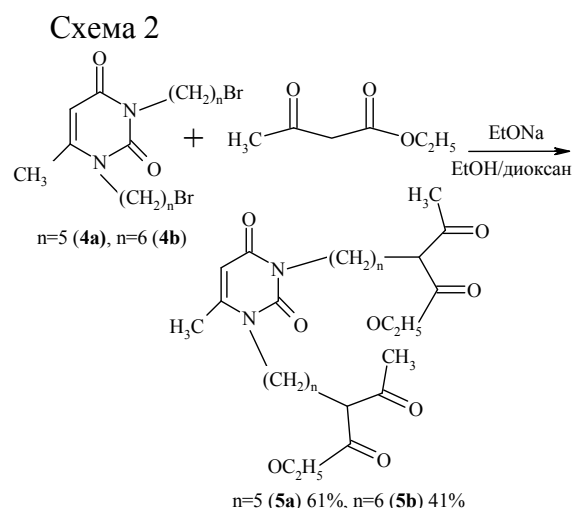
Учреждение Российской академии наук ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН,
Казань, 420088, Россия e-mail: sve@iorc.knc.ru

Взаимодействие β-дикетонов и β-кетоэфиров с мочевидами, гуанидинами, амидинами – классический способ синтеза производных пириимидина. С целью получения исходных соединений для дальнейшего синтеза ациклических и макроциклических производных пириимидинов, содержащих группировки, способные к образованию координационных, водородных связей с различными субстратами – заряженными или нейтральными, нами изучено взаимодействие 1-моно- и 1,3-бис(ω-бромалкил)метилзамещенных урацилов с ацетилацетоном (АА) в качестве β-дикетона и ацетоуксусного эфира (АУЭ) в качестве β-кетоэфира.

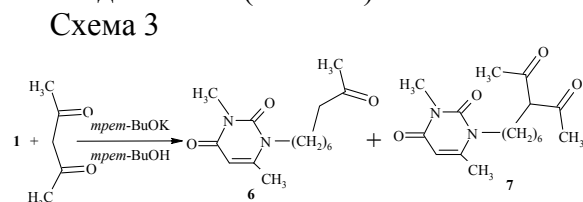
В результате реакции 1-(ω-бромгексил)-3,6-диметилурацила **1** с АУЭ в смеси диоксана со спиртом в присутствии NaOEt получено соединение **2**, в котором атом Br заменен на β-кетоэфирный фрагмент. Его последующая конденсация в абсолютном спирте в присутствии NaOEt приводит к соединению **3** – перспективному прекурзору для синтеза клешневидных урацилсодержащих лигандов (Схема 1).



Введение в реакцию с АУЭ в тех же условиях 1, 3-бис(ω-бромалкил)-6-метилураметилурацилов **4a** и **4b** также приводит к продуктам замещения атомов Br на β-кетоэфирные фрагменты (Схема 2).



Реакция соединения **1** с АА в смеси диоксана и спирта не приводит к продуктам замещения конечного атома Br на β-дикетонный фрагмент - в данных условиях происходит количественное расщепление ацетилацетонатного остатка до кетонного фрагмента (соединение **6**, Схема 3). При проведении же реакции **1** с АА в трет-БуОН в присутствии трет-БуОК помимо **6** с выходом 10% получено соединение **7** (Схема 3).



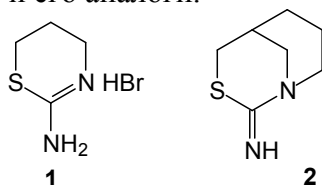
Работа поддержана грантом РФФИ (07-03-00392) и программой Президиума РАН №8.

Создание потенциальных физиологически активных веществ на основе гетероциклических каркасных структур

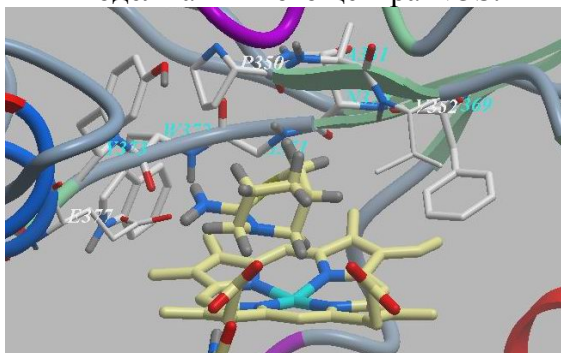
Семенова И.С., Чупахин В.И., Нуриева Е.В., Зефирова О.Н.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет;
Ленинские горы, МГУ, д.1/стр.3, 119991, Москва, Россия, e-mail: olgaz@org.chem.msu

В последние годы на химическом факультете МГУ им. М.В. Ломоносова совместно с Институтом физиологически активных веществ РАН начата программа по созданию ингибиторов фермента синтазы оксида азота (NOS), как потенциальных нейропротекторных и радиопротекторных средств [1,2]. В качестве соединений-лидеров в этих работах используется 2-амино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин (1) и его аналоги.



В настоящей работе нами осуществлен компьютерный докинг бициклического аналога соединения 1 – структуры 2 – в модель активного центра NOS:



Реакции *n*-алкил-*II*-хинондииминов ряда бензимидазо[2,1-*J*]хинолина с метиленактивными соединениями

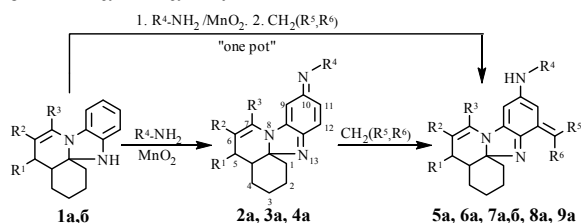
Слабко О.Ю., Каминский В.А.

Дальневосточный государственный университет
690600, Владивосток, ул. Октябрьская, 27, Россия; e-mail: slabko@chem.dvgu.ru

Реакции *n*-хинондииминов, в особенности гетероциклических, с метиленактивными реагентами изучены недостаточно. Как правило такие реакции заканчиваются 1,4-присоединением по хиноидному ядру с образованием бензоидных структур. Практически не изучены такие реакции для несимметричных хинондииминов.

Ранее мы показали [1], что взаимодействие хинонмоноиминов и *N*-фенилхинондиимина ряда бензимидазо[1,2-*j*]хинолина с 1,3-индандионом, барбитуровой кислотой, малононитрилом и цианоацетамидом приводит к монозамещению в хиноидном ядре в положение 11 бензимидазохинолиновой системы.

В данной работе мы изучили взаимодействие метиленактивных реагентов с *N*-алкилзамещенными хинондиимином 2-4, получаемыми окислительным сочетанием производных бензимидазо[2,1-*j*]хинолина 1 с первичными алифатическими аминами.



- $R^1=H$, $R^2-R^3=(CH_2)_4$ (a); $R^1=R^3=Ph$, $R^2=H$ (б);
2, 5, 8: $R^4=CH_3$;
3, 6, 9: $R^4=2,2,6,6$ -тетраметилпиперидин-4-ил;
4, 7: $R^4=C(CH_3)_2CH_2OH$; 5-7: $R^5=R^6=CN$;
8, 9: $R^5=CONH_2$, $R^6=CN$

Мы установили, что *n*-хинондиимины 2-4 легко вступают в реакцию нуклеофильного присоединения по положению 12 с малононитрилом и цианоацетамидом с последующей таутомеризацией в *орто*-метиленхинониминовые структуры 5-9.

Очевидно, после первоначального 1,4-присоединения по хиноидному ядру происходит аутоокисление (окислитель – видимо кислород воздуха) с регенерацией хиноидной структуры. Синтез продуктов 5-9 можно осуществить непосредственно из соединений 1, без промежуточного выделения хинондииминов 2-4 («one pot»).

Мы предположили, что различная регионаправленность нуклеофильного присоединения к *N*-фенил- и *N*-алкилхинондииминам определяется наличием у экзоциклического иминового атома азота соответственно, электроноакцепторного фенила и электронодонорного алкильного заместителя. Вероятно реакция идет по стандартному механизму присоединения – отщепления с промежуточным образованием анионного σ-аддукта, в результате чего из-за вклада резонансной структуры с переносом заряда от N^8 к $N-R^4$ присоединение по положению 11 благоприятно при наличии фенильного заместителя, способного к делокализации отрицательного заряда. Замена последнего на алкильный приводит к тому, что стабилизация резонансной структуры с переносом заряда становится менее эффективной вследствие +*I*-эффекта алкильного заместителя и присоединение направляется по положению 12, в результате чего образуются энергетически более выгодные *орто*-метиленхинониминовые структуры. Такие предположения подкреплены данными квантово-химических расчетов.

Литература

1. Слабко О.Ю., Вербицкий Г.А., Каминский В.А. *ХГС*. 2006, 403.

Реакции гетероциклизации п-трифторметилсульфонил-п'-арилкарбодиимидов

Соколенко Л.В., Малетина И.И., Власенко Ю.Г., Цымбал И.Ф.,
Ягупольский Л.М.

Институт органической химии НАН Украины, 02094, г. Киев, ул. Мурманская, 5.

E-mail: sokolenko_liubov@mail.ru

Ранее мы провели систематическое исследование нуклеофильных перегруппировок производных карбоновых кислот при замене в них sp^2 -гибридизованного атома кислорода на группу $=\text{NSO}_2\text{CF}_3$. Такая замена в ацилазидах дает возможность осуществить перегруппировку аза-Курциуса в очень мягких условиях [1]. Аза-аналоги аренгидроксамовых кислот и амидов карбоновых кислот вступают в перегруппировки аза-Лоссена [2] и аза-Гофмана [3] соответственно. Продуктами этих перегруппировок являются *N*-трифторметилсульфонилкарбодиимиды – гетерокумулены с сильным электроноакцепторным заместителем возле атома азота.

Целью настоящей работы являлось изучение реакционной способности модельного соединения – *N*-трифторметилсульфонил-*N'*-(4-фторфенил)-карбодиимида **1** по отношению к 1,3-диполям и 1,2-фенилендиамину (Схема 1).

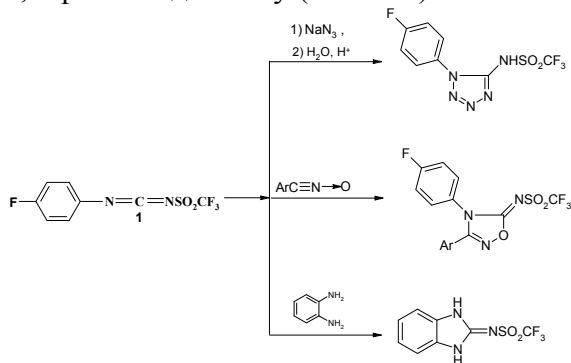


Схема 1.

Получен ряд новых гетероциклических соединений, содержащих трифторметансульфонилиминогруппу.

Показано также, что *N*-трифторметилсульфонил-*N'*-аренхлорформамидины **2** не образуют продуктов гетероциклизации при реакции с 1,2-фенилендиамином или его моноватриевой солью (Схема 2).

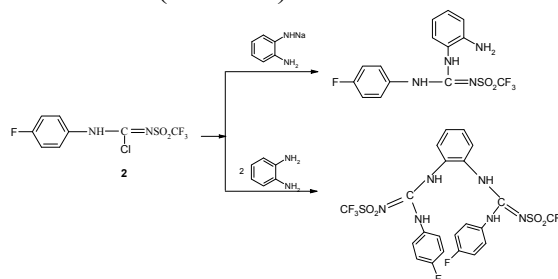


Схема 2.

Строение новых соединений подтверждено методом рентгеноструктурного анализа, спектрами ЯМР на ядрах ^1H , ^{19}F , ^{13}C , ИК- и масс-спектрами.

Литература

1. Yagupolskii L.M., Shelyazhenko S.V., Maletina I.I., Petrik V.N., Rusanov E.B., Chernega A.N., *Eur. J. Org. Chem.*, 7, 1225 (2001).
2. Yagupolskii L.M., Shelyazhenko S.V., Maletina I.I., Sokolenko L.V., Chernega A.N., Rusanov E.B., Tsymbal I.F., *J. Fluorine Chem.*, 128(5), 515 (2007).
3. Yagupolskii L.M., Maletina I.I., Sokolenko L.V. et al., *J. Fluorine Chem.*, 129(6), 486 (2008).

Синтез и особенности строения пиримидо[1',2':1,5][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-8(7H)-онов с различной степенью гидрирования полициклической системы

**Соколов А.Н., Чернышев В.М., Шишкина С.В., Гладков Е.С., Таранушич В.А.,
Десенко С.М., Шишкин О.В.**

Южно-Российский государственный технический университет, ул. Просвещения 132, Новочеркасск,
346428, Россия, e-mail: tnw@novoch.ru

НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины, пр. Ленина 60, Харьков, 61001, Украина

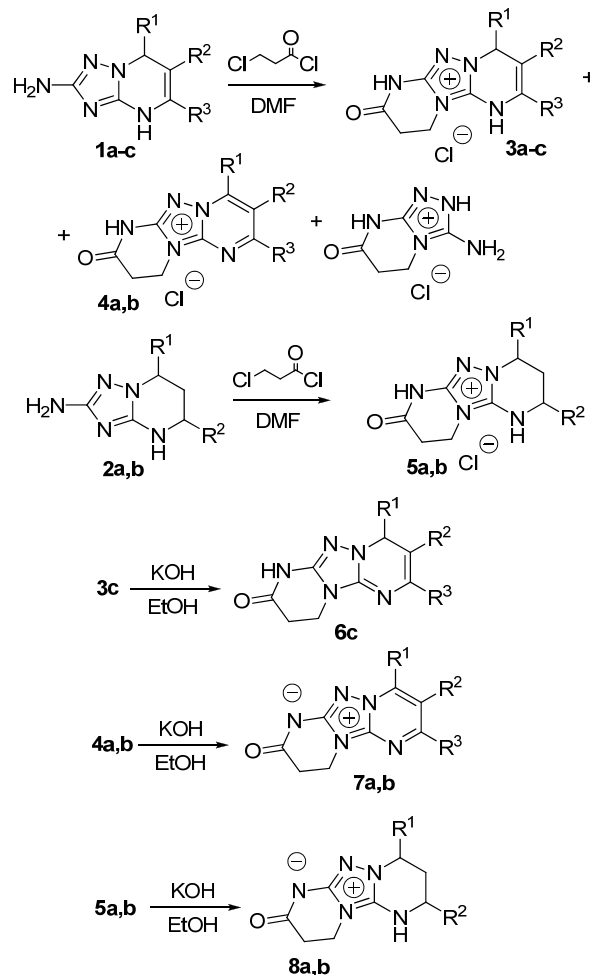
Частично гидрированные азолоазины применяются в медицине и представляют интерес в качестве разноплановых синтонов [1]. Например, для дигидропроизводных 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина описаны различные гетероциклизации с участием дигидропиримидинового цикла [1, 2], но реакционная способность азольного фрагмента изучена в гораздо меньшей степени.

В настоящей работе нами исследовано взаимодействие 4,7-дигидро- и 4,5,6,7-тетрагидропроизводных 2-амино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина (**1,2**) с 3-хлопропионилхлоридом, приводящее к неописанным ранее частично гидрированным пиримидо[1',2':1,5][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-8(7H)-онам (**6-8**).

В докладе обсуждаются особенности реакционной способности аминов **1** и **2**, кислотно-основные свойства и строение соединений **3-8** и продуктов их депротонирования в кристаллическом состоянии (по данным PCA) и растворах, а также их некоторые химические превращения.

Литература

1. Chebanov V.A., Desenko S.M., Gurley T.W. *Azaheterocycles Based on α,β -Unsaturated Carbonyls*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2008, pp. 83-136.
2. Rusinov G.L., Gorbunov E.B., Charushin V.N., Chupakhin O.N. *Tetrahedron Lett.* 2007. 48. 5873.



1,3,4,6,7:

a R¹=Ph, R²=H, R³=Me; **b** R¹=4-MeO-C₆H₄, R²=H, R³=Ph; **c** R¹=Ph, R²=COOEt, R³=Me;

2,5,8:

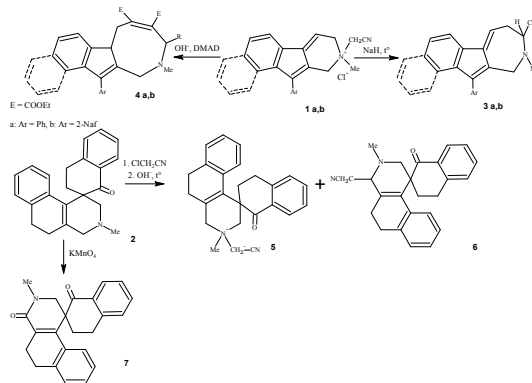
a R¹=Ph, R²=Me; **b** R¹=4-MeO-C₆H₄, R²=Ph

Некоторые новые превращения в ряду гидропроизводных 2-азафлуорена и 3-азафенантрена

Солдатова С.А., Сулейманов Р.Р., Малкова А.В., Коцюба В.Е., Солдатенков А.Т.

Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, д.6, Москва, 117198, Россия.
e-mail: asoldatenkov@mail.ru

Химия тетрагидропиридинов и конденсированных структур с подобными фрагментами привлекает внимание исследователей потенциальным многообразием превращений. [1,2] В настоящей работе в качестве субстратов выступают частично гидрированные производные 2-азафлуорена (1) и 3-азафенантрена (2), содержащие весьма реакционноспособный тетрагидропиридиновый фрагмент. В результате кипячения четвертичных солей (1 а, б) в диоксане в присутствии оснований осуществлены синтезы азепинов (3 а, б), которые образуются через N-илиды (типа 5). Нами также показано, что в присутствии ацетилендикарбонового эфира (АДКЭ) образуются азонины (4 а, б). Для четвертичной соли 3-азафенантрена в аналогичных условиях выделены и охарактеризованы N-илид (5) и цианметилпроизводное (6), структура которого подтверждена РСА. Окислением спиро-соединения (2) в виде свободного основания получен лактам (7).



Литература

1. С.А. Солдатова, С.В. Акбулатов, Г.С. Гимранова, Ю.О. Рудаков, К.Б. Полянский, А.Т. Солдатенков ХГС, 790 (2005)
2. А.Т. Солдатенков, С.В. Волков, С.А. Солдатова. ХГС, 613 (2007).

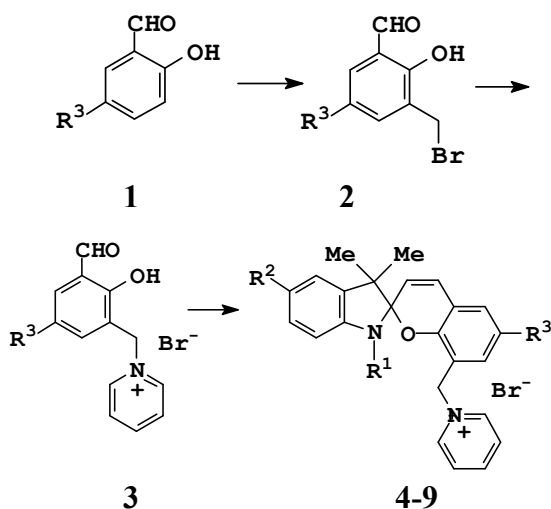
Синтез пиридинийметил-замещенных спироиндолин-бензопиранов

Соловьева Е.В.,^a Волошин Н.А.,^b Безуглый С.О.,^b
Метелица А.В.,^a Минкин В.И.^a

^aНИИ физической и органической химии Южного федерального университета
просп. Стачки 194/2, Ростов-на-Дону, 344090, Россия, E-mail: voloshin@ipoc.rsu.ru

^bЮжный научный центр Российской Академии наук, просп. Чехова, 41,
Ростов-на-Дону, 344006, Россия

В продолжение работ по синтезу катионных спиропиранов (SP^+X^-) [1,2], перспективных для получения гибридных полифункциональных материалов, сочетающих в одной кристаллической решетке одновременно фотохромные и магнитные свойства [1-4], получены новые катионные спиропираны с пиридиниевым фрагментом в боковой алифатической цепи.



4: $R^1 = Me$, $R^2 = Br$, $R^3 = Br$; 5: $R^1 = Me$, $R^2 = Cl$, $R^3 = Br$; 6: $R^1 = Pr$, $R^2 = Cl$, $R^3 = Br$; 7: $R^1 = Me$, $R^2 = H$, $R^3 = Me$; 8: $R^1 = Me$, $R^2 = Br$, $R^3 = Me$; 9: $R^1 = Me$, $R^2 = Cl$, $R^3 = Me$

Спиропираны 4-9 были получены взаимодействием гидроксибензальдегидов 3 ($R^3 = Br, Me$) и соответствующих 2-метилениндолинов. Альдегиды 3 были получены брометилированием гидроксибензальдегидов 1 и последующим алкилированием пиридина бромметилпроизводными 2. Строение всех полученных

соединений подтверждено данными 1H ЯМР-спектроскопии. По данным 1H ЯМР-спектроскопии (Varian Unity-300, 300 МГц, $CDCl_3$) соединения 4-9 существуют в растворе в спироциклической форме.

Полученные соли спиропиранов проявляют фотохромные свойства. Облучение растворов 8-пиридинийметил-замещенных спиропиранов 4-9 приводит к обратимым спектральным изменениям в результате изомеризации исходной спироциклической формы в мероцианиновую. После прекращения облучения наблюдается термическая релаксация в исходное состояние.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ (НШ-363.2008.3) и программы Президиума РАН № 18 "Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов".

Литература

1. Aldoshin S.M., Sanina N.A., Minkin V.I., Voloshin N.A., Ikorskii V.N., Ovcharenko V.I., Smirnov V.A., Nagaeva N.K., *J. Mol. Struct.*, 826, 69 (2007).
2. Алдошин С.М., Санина Н.А., Надточенко В.А., Юрьева Е.А., Минкин В.И., Волошин Н.А., Икорский В.Н., Овчаренко В.И., *Изв. АН, Сер. хим.*, 1055 (2007).
3. Kashima I., Okubo M., Ono Y., Itoi M., Kida N., Hikita M., Enomoto M., Kojima N., *Synthetic metals*, 153, 473 (2005).
4. Aldoshin S.M., Nikonova L.A., Smirnov V.A., Shilov G.V., Nagaeva N.K., *J. Mol. Struct.* 750, 158 (2005).

Синтез 4'-спиропиранилзамещенного 2,2':6',2''-терпиридина

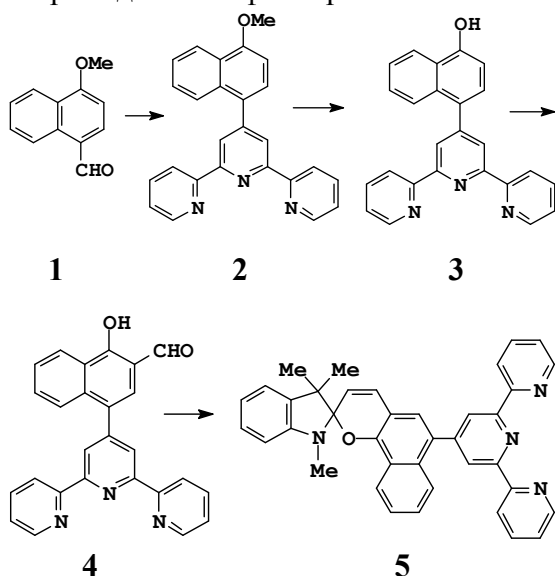
Соловьева Е.В.,^а Шепеленко Е.Н.,^б Волошин Н.А.,^б Безуглый С.О.,^б
Метелица А.В.,^а Минкин В.И.,^а Брень В.А.^а

^аНИИ физической и органической химии Южного федерального университета
просп. Стачки 194/2, Ростов-на-Дону, 344090, Россия, E-mail: voloshin@ipoc.rsu.ru

^бЮжный научный центр Российской Академии наук, просп. Чехова, 41,
Ростов-на-Дону, 344006, Россия

Дизайн и синтез функциональных производных терпиридина, среди которых наибольший интерес представляют 4'-замещенные терпиридины, открывает широкие потенциальные возможности их применения в супрамолекулярной химии, люминесцентных и электрохимических сенсорах, клинической химии и биохимии, для колориметрического определения металлов [1].

Данная работа посвящена синтезу 4'-замещенного 2,2':6',2''-терпиридина **5**, содержащего в качестве заместителя спироиндолин-нафтопиран.



Спиропиран **5** был получен взаимодействием 1,2,3,3-тетраметил-3H-индолий перхлората и гидроксинафталдегида **4** в присутствии основания. Альдегид **4** был получен конденсацией метоксинафталдегида **1** с 2-ацетил-

пиридином, деметилированием полученного метоксинафтил-замещенного терпиридина **2** и последующим формированием нафтола **3**. Строение всех полученных соединений подтверждено данными ¹H ЯМР-спектроскопии.

По данным ¹H ЯМР-спектроскопии соединение **5** существует в растворе CDCl₃ в спироциклической форме с незначительным содержанием мероцианиновой формы.

В ацетонитриле растворы спиропирана **5** представлены равновесием с высоким содержанием окрашенного изомера. Спироциклический изомер характеризуется длинноволновым поглощением с максимумами в области 272, 346 нм. Длинноволновая полоса поглощения мероцианинового изомера имеет два пика при 561 и 600 нм. Обнаружена флуоресценция окрашенной формы с максимумом при 632 нм. При облучении раствора соотношение изомеров изменяется лишь незначительно в сравнении с равновесным. После облучения система релаксирует к состоянию равновесия.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ (НШ-363.2008.3) и программы Президиума РАН № 18 "Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов".

Литература

1. U.S. Schubert, H. Hofmeier, G. R. Newkome, *Modern Terpyridine Chemistry*, Wiley-VCH (2006).

5-Замещенные фурфурилиден(бензилиден)-1,3-оксазолон в синтезе гетероциклов

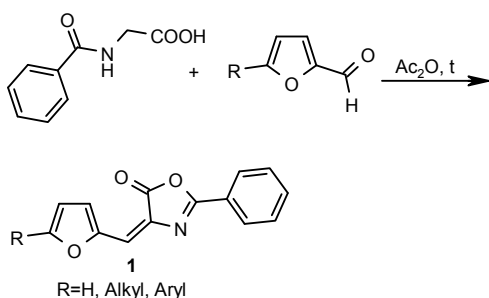
Сороцкая Л.Н., Юнеси А., Крапивин Г.Д.

НИИ ХГС Кубанского государственного технологического университета, ул. Московская, д.2
Краснодар, 350072, Россия

Значительный интерес в области органического синтеза представляют арил(гетарил)метилен-оксазолон (азлактоны) – продукты взаимодействия ароматических и гетероароматических альдегидов и кетонов с гиппуровой кислотой. Они являются исходными соединениями для получения разнообразных производных α -аминокислот и новых гетероциклических систем. Обнаружены уникальные фармакологические свойства илиденовых оксазолонов: ноотропное, кардиотропное, антидепрессантное и другие виды биологической активности. В литературе практически не были описаны фурфурилиденазлактоны.

Учитывая специфику, вносимую фурановым фрагментом как в химические свойства, так и в биологическое действие производных, содержащих фурановый фрагмент, нами синтезирован широкий ряд 4-(2-фурил)метилен-2-фенил-5(4Н)-оксазолонов **1** взаимодействием гиппуровой кислоты с замещенными фурановыми альдегидами:

Схема 1

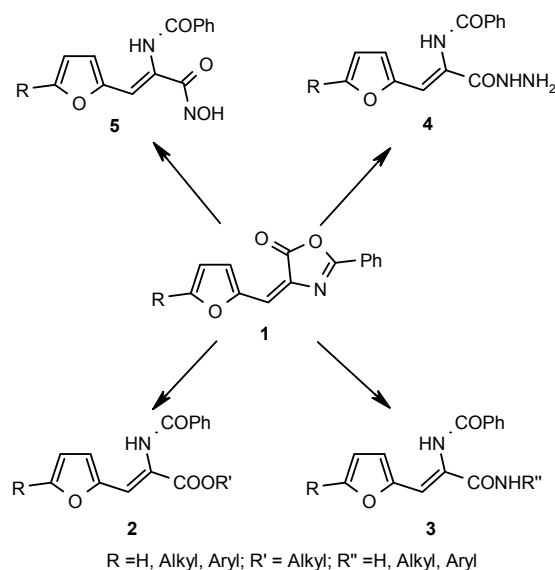


Разработаны удобные методы раскрытия оксазолонового кольца О- и N-нуклеофилами (спиртами, аминами, гидразином, гидроксиламином), учитывающие ацидофобность фурановых соединений. В результате получен широкий ряд эфиров **2**, амидов **3** и гидразидов **4** α -амино- β -фурилакриловых кислот, а также гидроксамовых кислот **5**.

Показано, что фурфурилиден-оксазо-

лоны **1** имеют E-s-транс-конфигурацию взаимного расположения фуранового и оксазолонового колец с внутримолекулярным контактом между 3-Н атомом водорода фуранового кольца и атомом кислорода карбонильной группы оксазолонового цикла.

Схема 2



Установлено, что раскрытие оксазолонового кольца в молекулах 4-(5-R-фурфурилиден)-2-фенил-5(4Н)-оксазолонов О- и N-нуклеофилами приводит к исчезновению такого внутримолекулярного контакта, возможно, в результате основно катализируемой изомеризации кратной углерод-углеродной связи.

Структура синтезированных соединений установлена комплексом физико-химических методов анализа, в том числе электронной, ИК- и ЯМР-спектроскопией и масс-спектрометрией.

Обнаружена рострегулирующая и антидепрессантная активность у некоторых из синтезированных соединений по отношению к растениям в период вегетации.

Нитросодержащие 2,1- и 1,2-бензоизоксазолы как диенофилы и гетеродиены.

Старосотников А.М.^а, Бастраков М.А.^а, Шевелев С.А.^а, Goumont R.^б, Terrier F.^б.

^а Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Ленинский просп., д.47,
Москва, 119991, Россия, e-mail: alexey41@list.ru

^б Institut Lavoisier, UMR CNRS 8180, University of Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, 45, Avenue des Etats-Unis, 78035, Versailles Cedex, France

Известно, что такие бензаннелированные нитросодержащие гетероциклы, как 4,6-динитробензофуоксан (DNBF), 4,6-динитробензофуразан (DNBZ), 4-нитробензодифуоксан (NBDF) (рис. 1) обладают очень высокой электрофильностью (суперэлектрофильностью), см. лит. [1].



Рис. 1.

Например, DNBF образует прочные σ -комплексы с очень слабыми нейтральными С-нуклеофилами – производными бензола с электронодонорными заместителями и π -избыточными ароматическими гетероциклами [2].

Характерным свойством суперэлектрофилов является их способность вступать в реакции [4+2]-циклоприсоединения по фрагментам $C=C-NO_2$, что связано с их пониженной ароматичностью [3].

Мы изучили возможность нитрозамещенных 2,1- и 1,2-бензоизоксазолов выступать в качестве диенофилов и гетеродиенов, учитывая сильный электроноакцепторный характер изоксазольного цикла, хотя и более слабый, чем у фуоксанового и фуразанового фрагментов.

Нами найдено, что 4,6-динитробензо[с]изоксазол (4,6-динитроантранил, DNA) [4], являющийся аналогом 4,6-динитробензофуразана (продукт формальной замены одного из атомов азота на СН) способен в мягких условиях вступать в реакцию Дильса-Альдера по фрагменту $C=C-NO_2$. Во всех случаях реакции протекают региоселективно (схема 1). DNA реагирует с 1-

(триметилсилилокси)бутадиеном, давая аддукт **1** по связи C(6)-C(7) (прямые электронные требования, NED), оставшийся фрагмент C(5)-C(4)-NO₂ способен реагировать как гетеродиен с этилвиниловым эфиром (обратные электронные требования, IED), давая аддукт **2**. При взаимодействии с циклопентадиеном образуется бис-аддукт **3**: по связи C(7)-C(6) IED-аддукт, а по связи C(5)-C(4) – NED-аддукт. DNA реагирует с избытком этилвинилового эфира, давая IED-бис-аддукт. Во всех случаях реакция протекает региоселективно, образуется только один продукт, как показано на схеме 1.

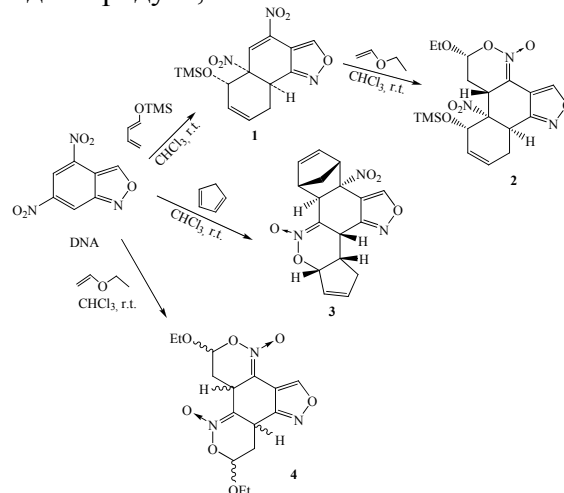


Схема 1.

Из ряда известных 3-Р-4,6-динитро-1,2-бензоизоксазолов мы выбрали наиболее электрофильный - 4,6-динитро-3-цианобензо[д]изоксазол (**5**) [5]. Оказалось, что это соединение не способно вступать в реакции Дильса-Альдера, даже при сверхвысоком давлении (10 кбар). Мы ввели в молекулу **5** вместо 6-NO₂ фуоксановый фрагмент (схема 2).

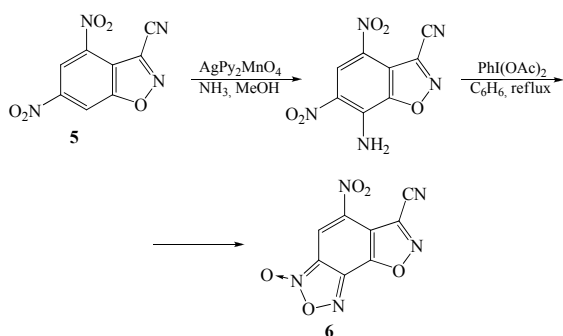


Схема 2.

Образовавшееся производное фураксана (6) гладко вступает в реакции [4+2]-циклоприсоединения как диенофил (с диенами) и как гетеродиен (с этилвиниловым эфиром), схема 3. Здесь реакция также протекает региоселективно, стереохимия продуктов показана на схеме 3.

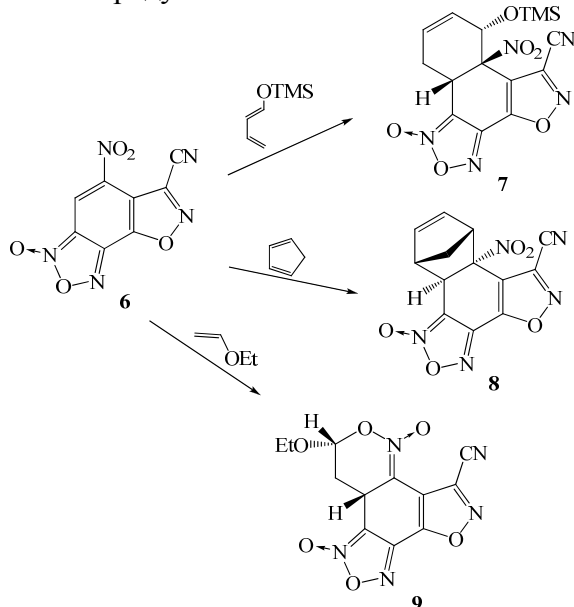


Схема 3.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант РФФИ-НЦНИ а № 07-03-92173 (Россия-Франция).

Литература

1. F. Terrier, S. Lakhdar, T. Boubaker, R. Goumont, J. Org. Chem., 2005, **70**, 6242.
2. F. Terrier, M.-J. Pouet, J.-C. Halle, S. Hunt, J. R. Jones, E. Buncel, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1993, 1665.
3. D. Vichard, J.-C. Halle, B. Huguet, M.-R. Pouet, D. Riou, F. Terrier, Chem. Commun., 1998, 791.
4. В.В. Межнев, М.Д. Дутов, С.А. Шевелев, Изв. АН. Сер. хим., 2009, №2. (в печати)
5. А.М. Starosotnikov, A.V. Lobach, S.A. Shevelev, Synthesis, 2005, 2830.

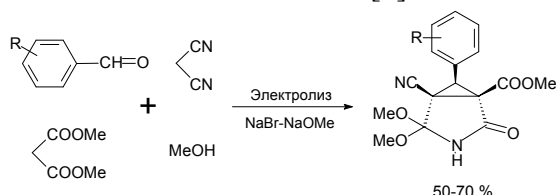
Электрокаталитический мультикомпонентный стереоселективный синтез бициклических пирролидонов.

Степанов Н.О., Верещагин А.Н., Элинсон М.Н., Никишин Г.И.

Институт Органической Химии РАН им. Н.Д.Зелинского, Ленинский проспект, д.47
Москва, 119991, Россия e-mail nik85@bk.ru

В настоящее время органическая химия стремительно и весьма эффективно развивается в области разработки методов синтеза лекарственных препаратов. При этом мультикомпонентные реакции демонстрируют значительные преимущества перед обычными линейными синтезами благодаря своей гибкой и конвергентной природе, а также высокой эффективности [1,2].

В ходе исследований по электрохимическим превращениям СН-кислот, таких как малононитрил, циануксусный эфир и малоновый эфир в функционально замещенные циклопропаны с использованием медиаторов – галогенидов щелочных металлов [3, 4] была реализована новая электрокаталитическая стереоселективная каскадная мультикомпонентная циклизация ароматических альдегидов, малононитрила, малонового эфира и спирта в бициклические пирролидоны с выходом 50-70%[5]:



Образование только одного из двух возможных изомеров следует из данных ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии. Строение установлено на основании данных рентгеноструктурного анализа.

Предложенная в данной работе простая каталитическая система (бромид натрия и метилат натрия в спирте, где спирт является как растворителем, так и

реагентом), позволяет в мягких условиях проводить прямую стереоселективную мультикомпонентную трансформацию ароматических альдегидов, малононитрила, малонового эфира и спирта в пирролидоновые системы.

Методами классической органической химии данная циклизация может быть осуществлена только как четырёхстадийный процесс: 1) конденсация альдегида с малононитрилом с образованием бензилиденмалононитрила, 2) галогенирование малонового эфира, 3) присоединение продукта стадии 2 по двойной связи бензилиденмалононитрила с последующей циклизацией, 4) взаимодействие полученного на стадии 3 производного циклопропана с метилат-ионами в спиртах.

В разработанном мультикомпонентном синтезе используются недорогие реагенты, а методика проведения реакции и выделения продуктов проста и удобна.

Литература

- [1] Weber L., *Drug Disc. Today*, 2002, 7, 143.
- [2] Dömling A., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2002, 6, 306.
- [3] Elinson M. N., Feducovich S. K., Lizunova T. L., Nikishin G. I. *Tetrahedron* 2000, 56, 3063.
- [4] Elinson M. N., Feducovich S. K., Starikova Z. A., Vereshchagin A. N., Belyakov P. A., Nikishin G. I. *Tetrahedron* 2006, 62, 3989.
- [5] Vereshchagin A. N., Elinson M. N., Zaimovskaya T. A., Nikishin G. I. *Tetrahedron*, 2008, Vol. 64, 41, p. 9766.

4-Амино-6-R-1,3,5-триазин-2-тиолы на основе N,N-дизамещенных бигуанидов.

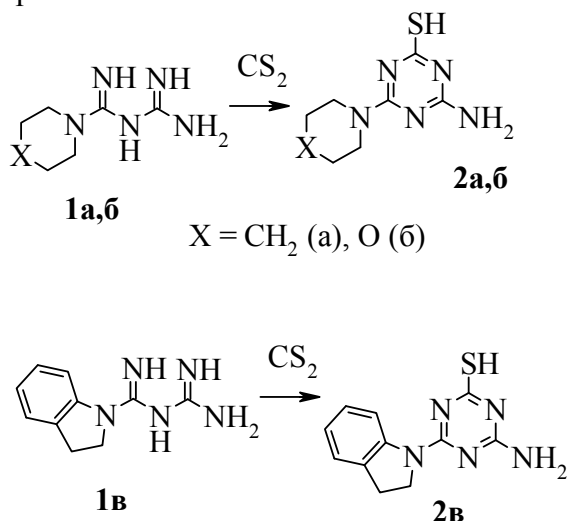
Столповская Н.В., Григорьевская М.В., Шихалиев Х.С., Крыльский Д.В.

Воронежский государственный университет, Университетская пл., д.1.

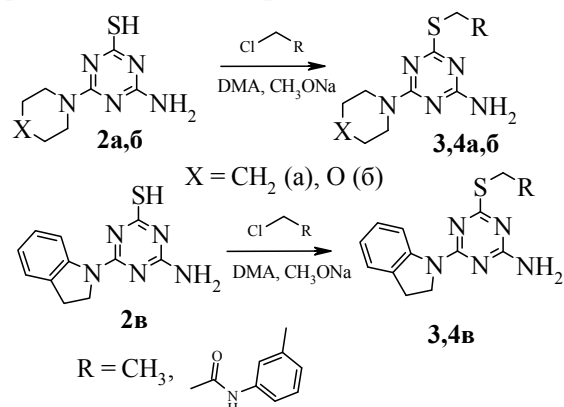
Воронеж, 394000, Россия e-mail GusNV@yandex.ru

Как показано нами ранее, N,N-дизамещенные бигуаниды являются удобными исходными веществами для синтеза библиотек гетероциклических соединений, содержащих триазиновый или пиримидиновый циклы [1].

Авторами [2] установлено, что при взаимодействии арилбигуанидов с сероуглеродом образуется смесь продуктов циклизации с участием фрагментов N1-N4 и N2-N5. В случае N,N-дизамещенных бигуанидов **1а-в** 1-ая возможность исключается, поэтому образуются только 4-амино-6-R-1,3,5-триазин-2-тиолы **2а-в**.



Нами была изучена возможность дальнейшей модификации тиолов **2а-в**. Было установлено, что они легко алкилируются при комнатной температуре в диметилацетамиде с эквимольным количеством метилата натрия. При этом образуются S-алкилпроизводные **3-4а-в**.



Все соединения были получены с высокими выходами (51-68%), и представляют собой бесцветные или слабоокрашенные кристаллические вещества нерастворимые в воде. Их строение подтверждено методом ЯМР ^1H -спектроскопии.

Литература

1. Столповская Н.В., Крыльский Д.В., Шихалиев Х.С., Либман М.М., *Материалы стендовых докладов XI-школы конференции по органической химии*, Екатеринбург, 2008. С. 521.
2. Shah M.N., Deliwala C.V, Sheth U.K., *J. Med. Chem*, 11(6), 1167 (1968).

Синтез и свойства азометинов ряда 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолина

Сурикова О.В., Михайловский А.Г.

Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Ленина, 48, Пермь, 614990, Россия
e-mail: neorghim@pfa.ru

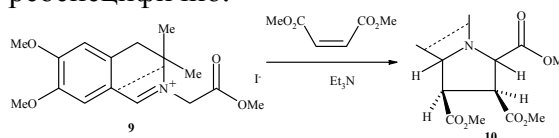
Циклические азометины имеют широкое применение в органическом синтезе [1]. Большая часть работ в этой области затрагивает производные изохинолина. Особое значение циклических иминов заключается в том, что они могут служить строительными блоками для получения сложных конденсированных систем, составляющих основу структуры природных соединений и их аналогов.

Целью данной работы является изучение химических свойств 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов. Исходные циклические азометины **2** получены реакцией циклоконденсации карбинолов **1** с HCN [2]. При использовании в качестве карбинолов производных нафталина получены соединения ряда бензо[*f*]изохинолина **3** [3]. В полученных структурах $R^1=H$, MeO, $2R^2=2Me$, *спиро*-циклопентил, *спиро*-циклогексил и др.).

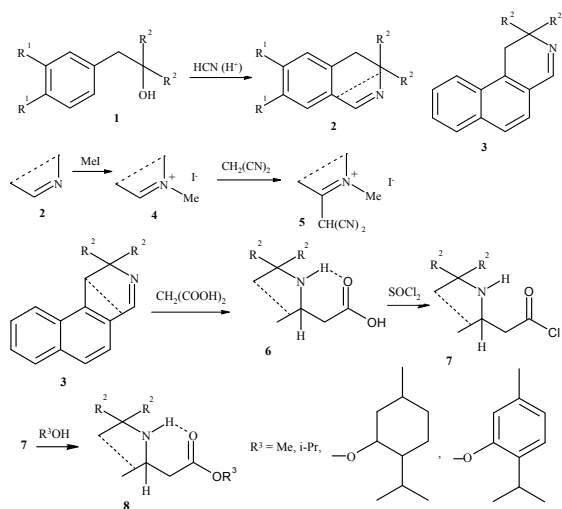
Реакция иминов **2** с некоторыми C-нуклеофилами, например, малондинитрилом при активации иминовой группы путем йодметилирования (йодид **4**) приводит к динитрилу **5**. В реакции с малоновой кислотой последняя

активирует иминовую группу. При этом наблюдается декарбоксилирование, в качестве продукта реакции образуется кислота **6**, хлорангидрид которой (соединение **7**) можно рассматривать в качестве нового синтона в реакциях с нуклеофилами. В качестве примера его использования можно привести реакцию хлорангидрида **7** со спиртами и фенолами с образованием сложных эфиров общей формулы **8**.

Соединения типа **9**, образующиеся по реакции иминов с эфиром йодуксусной кислоты, молекулы которых представляют собой потенциальные диполи, в реакциях с диметилмалеатом и другими дипольрофилами (диметилфумарат, *n*-толилмалеимид) образуют систему пирроло[2,1-*a*]изохинолина, например, соединение **10**. При этом следует отметить, что циклоприсоединение протекает стереоспецифично.



Полученные производные изохинолина соединения перспективны в синтезе биологически активных соединений.



Литература

1. Михайловский А.Г., Циклические азометины и их гидрированные производные (обзор) // ХГС. – 2000. – №5 – С.579.
2. Михайловский А.Г., Александров Б.Б., Вахрин М.И., Синтез азометинов изохинолинового ряда // ХГС. – 1992. – №8 – С.1144.
3. Михайловский А.Г., Шкляев В.С., Фешина Е.В. Синтез и алкилирование циклических азометинов - 3-спиро и 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолинов // ХГС. – 1998. – №2 – С.236.

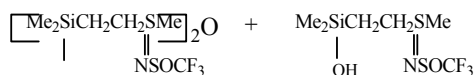
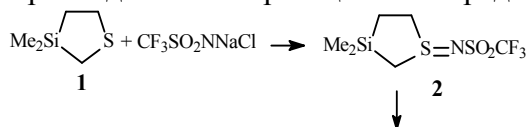
(Трифторметансульфонил)сульфимидные производные тиасилациклоалканов

Суслова Е.Н., Шайнян Б.А., Албанов А.И.

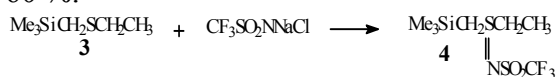
*Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук
Россия, 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1; e-mail: svk@irioch.irk.ru*

(Ранее нами впервые были синтезированы сульфимидные производные 1,3- и 1,4-тиасилациклогексанов, тогда как 1,3-тиасилациклопентаны реагируют с раскрытием цикла по связи Si-C во фрагменте Si-CH₂-S [1,2]. Мы предположили, что введение электроноакцепторной группы CF₃SO₂ снизит реакционную способность пятичленных гетероциклов и повысит их стабильность.

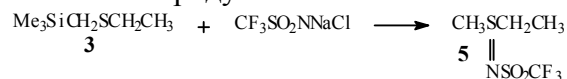
Установлено, что при взаимодействии Na-соли N-хлортрифторметансульфонамида с **1** в апротонных условиях образуется сульфимид 3,3-диметил-3-сила-1-тиацклопентана **2** который расщепляется при выделении из реакционной среды:



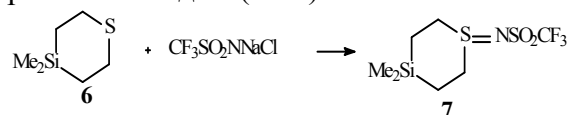
Продукт имидирования линейного аналога **3** оказался более стабильным и **4** был выделен без разложения с выходом 60 %.



Однако, в метаноле имидирование триметил(силилметил)этилсульфида **3** протекает с разрывом связи Si-C, давая органический сульфимид **5** в качестве основного продукта.



Трифламидное производное **7** образуется из 1,4-тиасилациклогексана **6** и в протонных и апротонных условиях с хорошим выходом (80%):



Строение полученных продуктов доказано методами спектроскопии ЯМР (¹H, ¹³C, ¹⁹F и ²⁹Si), масс-спектрометрии и элементного анализа.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 07-03-00425 и РФФИ-НННО 08-03-91954).

Литература

[1] Suslova E. N., Albanov A. I., Shai-nyan B. A. *J. Organometal. Chem.*, 677, 73 (2003).

[2] Суслова Е.Н., Албанов А.И., Шай-нян Б.А., *ЖОХ*, 75 (8), 1303 (2005).

Реакция 1,5-диазацикло[3.1.0]гексанов с β -нитростиролами

Сыроешкина Ю.С., Кузнецов В.В., Качала В.В., Махова Н.Н.

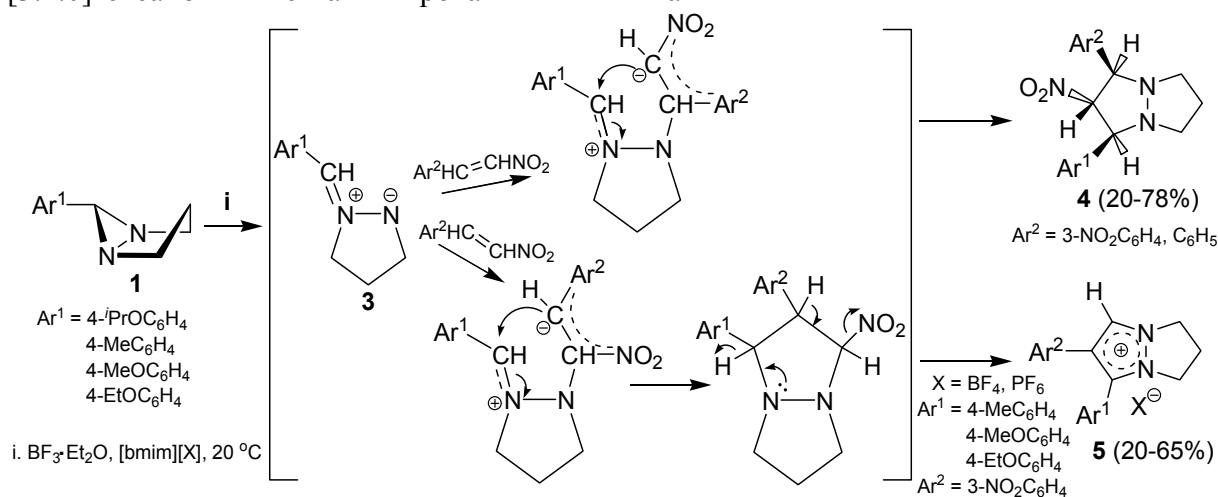
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
Ленинский пр-т, 47, Москва, 199991, Россия e-mail: mnn@ioc.ac.ru

Одним из перспективных подходов к построению различных гетероциклических систем является трансформация одних гетероциклов в другие под действием различных реагентов. В нашей лаборатории на основе взаимодействия диазиридинов и их бициклических аналогов 6-арил-1,5-диазацикло[3.1.0]гексанов с рядом электрофильных реагентов (арилкетенов [1], ароилизо- и изотиоцианатов [2], сероуглерода и активированных нитрилов [3], диэтилацетилендикарбоксилата) разработаны способы получения различных азотсодержащих гетероциклов.

В настоящей работе представлена новая реакция 6-арил-1,5-диазацикло[3.1.0]гексанов **1** с активированными

олефинами – β -нитростиролами **2**, протекающая только в ионных жидкостях ([bmim][BF₄] или [bmim][PF₆]) при катализе BF₃·Et₂O и температуре около 20 °С. Показано, что в данных условиях при взаимодействии 6-арил-1,5-диазацикло[3.1.0]гексанов **1** с β -нитростиролом **2** происходит присоединение по Михаэлю активированной С=С связи олефина **2** к образовавшемуся под действием BF₃·Et₂O азометиниминовому интермедиату **3**, приводящее к продуктам присоединения 1,3-диарил-2-нитротетрагидро-1*H*,5*H*-пиразоло[1,2-*a*]пиразолам **4**.

При введении в этих же условиях в реакцию с бициклическими диазиридинами **1**



1-нитро-3-(2-нитровинил)бензола были получены наряду с соединениями **4** и другие – 7-арил-6-(3-нитрофенил)-2,3-дигидро-1*H*-пиразоло[1,2-*a*]пиразолий тетрафторбораты и гексафторфосфаты **5**, противоионами в которых оказались анионы из ионных жидкостей. Образование соединений **5** можно представить как результат взаимодействия 1-нитро-3-(2-нитровинил)бензола **2** с интермедиатами **3** против Михаэлевского типа присоединения, сопровождающегося ароматизацией с отщеплением HNO₂ и гидрид-иона.

Литература

1. Шевцов А.В., Петухова В.Ю., Стреленко Ю.А., Лысенко К.А., Махова Н.Н., Тартаковский В.А., *Изв АН, Сер. Хим.*, 997 (2005).
2. Shevtsov A.V., Kuznetsov V.V., Kislukhin A.A., Petukhova V.Yu., Strelenko Yu.A., Makhova N.N., *J. Het. Chem.*, 43, 881 (2006).
3. Syroeshkina Yu.S., Kuznetsov V.V., Epishina M.A., Struchkova M.I., Makhova N.N., *Mendeleev Commun.*, 18, 207 (2008).

Синтез и электрохимическая полимеризация ариленвиниленов содержащих карбазольные и пиримидиновые фрагменты в основной цепи

^aСюткин Р.В., ^bШкляева Е.В., ^{a,b}Абашев Г.Г.

^aИнститут технической химии УрО РАН, г. Пермь

^bЕстественнонаучный институт Пермского университета, г. Пермь, ул. Генделя, 4, gabashev@psu.ru

В последние годы в связи с созданием новых материалов для молекулярной электроники всё более важное место занимает синтез и изучение новых электропроводящих органических полимерных соединений.

Интерес к этой области исследований резко возрос после того, как в Кембридже R. Friend, A. Holmes, J. Burroughes, D. Bradley создали на основе поли(фениленвиниленов) (PPV) первые полимерные органические светодиоды (OLEDs).

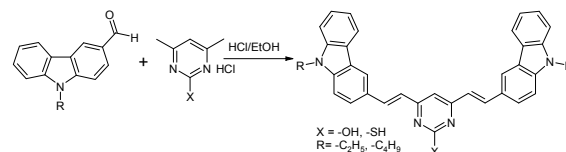
В настоящее время при конструировании светодиодов и полевых транзисторов важное место занимают полимеры на основе карбазола благодаря их уникальным свойствам, таким как высокая термическая и химическая стабильность и высокий квантовый выход люминесценции, способность давать голубое свечение.

В связи с этим большой интерес вызывают полиариленивинилени, содержащие в своем составе одновременно как карбазольные фрагменты, так и фрагменты, обладающие как донорными (тиофен), так и акцепторными (пиримидин) свойствами. Такие мономеры могут проявлять одновременно и дырочную, и электронную проводимость.

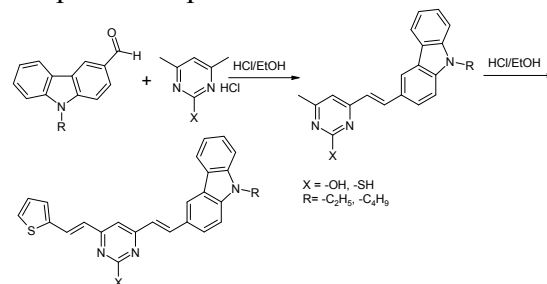
Нами впервые была синтезирована серия ариленвиниленов, содержащих в своем составе наряду с карбазольными пиримидиновые и тиофеновые фрагменты.

Взаимодействием гидрохлорида 2-гидрокси (или 2-меркапто)-4,6-диметилпиримидина с двумя эквивалентами соответствующего N-алкилкарбазол-3-карбаляльдегида была получена серия новых мономеров, содержащих в основной цепи два карбазольных фраг-

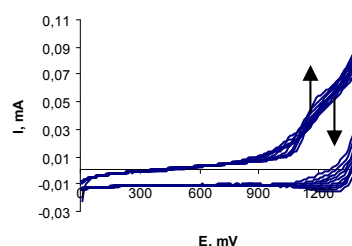
мента.



Кроме того, было установлено, что взаимодействием гидрохлорида 2-гидрокси (или 2-меркапто)-4,6-диметилпиримидина с 1 экв. альдегида в аналогичных условиях можно получить монозамещенные пиримидины, последующее взаимодействие которых с тиофеновым альдегидом приводит к несимметричным ариленвиниленам.



Полученные новые сопряженные мономеры легко полимеризуются в условиях циклической вольтамперометрии, что видно из приведённого рисунка.



Начало полимеризации 937,67 mV.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства Образования и гранта РФФИ № 07-03-96023-урал

Модифицированная реакция Гевальда – удобный метод синтеза замещенных 2-амино-4-арил-3-тиофенкарбоксиамидов

Тайдаков И.В., Красносельский С.С.

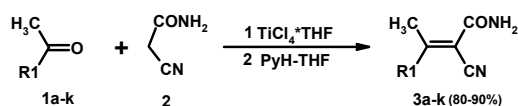
ФГУП "Государственный научный центр по антибиотикам", ул. Нагатинская, 3а
Москва, 117105, Россия. E-mail: thiophene@mail.ru

Производные 2 – амино – 3 –тиофен карбоновых кислот представляют большой интерес для комбинаторной и фармацевтической химии [1-3].

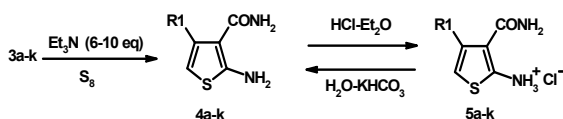
До сих пор одним из лучшим методом синтеза подобных соединений является открытая Гевальдом реакция [3] присоединения серы к α -алкилиденитрилам в присутствии оснований и последующая циклизация образовавшегося интермедиата в 2-аминотиофен.

К настоящему времени описаны сотни, если не тысячи, подобных производных, однако синтез 2-амино-4-арил-3-тиофенкарбоксиамидов до сих пор представляет значительные трудности.

Нами было найдено, что для синтеза 2(E/Z)-2-циано-3-арил-2-бутенамидов **3a-k** оптимальным методом является использование в качестве конденсирующего агента комплекса $TiCl_4 \cdot THF$ (получаемого *in situ*) в смеси THF -пиридин [4]. Другие катализаторы (пиперидин, β -аланин, NH_4OAc - $AcOH$), оказались значительно менее эффективными:



Наиболее высокий выход продуктов циклизации был получен нами при использовании безводного триэтиламина (6-10 моль на моль субстрата) в качестве одновременно растворителя и основания:



Выделение 2-амино-4-арил-3-тиофенкарбоксиамидов **4** представляет собой отдельную задачу. Обычно для этой цели применяли хроматографию.

Известно, что 2-аминотиофены являются очень слабыми основаниями.

Однако, их основности оказалось дос-

таточно, чтобы получить устойчивые малорастворимые в эфире гидрохлориды **5a-k**, которые и были использованы нами для выделения целевых соединений. До настоящего времени в литературе сведения о данных соединениях практически отсутствовали.

Регенерация исходного соединения **4** достигается обработкой соли водным раствором слабого основания, причем 2-амино-4-арил-3-тиофенкарбоксиамиды **4a-k** выделяются при этом в кристаллическом виде.

Все стадии до осаждения можно проводить последовательно, не очищая промежуточные соединения. Методика легко масштабируется.

Таблица 1.

Синтез 2-амино-4-арил-3-тиофенкарбоксиамидов.

№	R1	Продукт	Выход (%) [*]
1	Ph ^{**}	4a	61
2	4-Me-Ph	4b	34
3	2,4-Me-Ph	4c	57
4	3,4-Me-Ph	4d	66
5	4-MeO-Ph ^{**}	4e	51
6	4-Cl-Ph	4f	54
7	2-F-Ph	4g	40
8	3-F-Ph	4h	42
9	4-F-Ph	4i	51
10	3,4-F-Ph	4j	32
11	2-Th	4k	74

^{*} в расчете на исходный кетон

^{**} описанные соединения [3]

Литература

- Hesse S., Perspicace E., Kirsch G., *Tet.Lett.*, 48 (30), 5261 (2007).
- Baraldi P.G., Pavani M.G., Shryock J.C., Moorman A.R., Iannotta V., Borea P.A., Romagnoli R., *Eur. J. Med. Chem.*, 39, 855 (2004).
- Sabnis R.W., Rangnekar D.W., Sonawane N.D., *J. Het. Chem.*, 36, 333 (1999).
- Lehnert W., *Tetrahedron*, 29(4), 635 (1973).

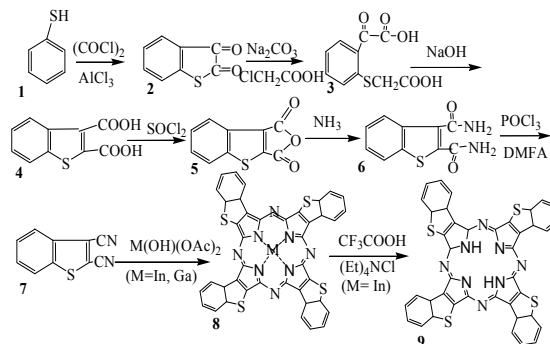
Синтез и исследование тетра(2,3-тианафтен)порфиразинов

Тараймович Е.С., Корженевский А.Б., Койфман О.И., Стужин П.А.

Ивановский государственный химико-технологический университет, пр-т Ф. Энгельса, д.7,
Иваново, 153000, Россия e-mail: taraimoviches@bk.ru

Фталоцианины и их металлокомплексы являются важнейшими соединениями, которые благодаря уникальным электроно-оптическим и координационным свойствам порфиразинового макроцикла находят всё расширяющееся применение в качестве новых материалов [1,2]. Так, комплексы с металлами подгруппы алюминия, особенно с индием, перспективны в нелинейной оптике в качестве ограничителей мощного лазерного излучения. Модификация свойств фталоцианинов за счет введения различных заместителей в бензольные кольца или их замены на другие ароматические гетероциклы является важной синтетической задачей, позволяющей получить соединения с новыми свойствами. Среди гетероциклических аналогов фталоцианина наиболее хорошо известны и изучены азааналоги – тетрапиридо- и тетрапиразинопорфиразины, а также и их бензогомологи [3]. Порфиразины с аннелированными 5-членными S-содержащими гетероциклами, хотя и упоминались еще в пионерской работе Линстеда [4], до сих пор остаются малоизученными [3].

Целью данной работы явилось получение тиааналога нафтафтоцианина - тетра(2,3-тианафтен)порфиразина H_2SNc (9) и его комплексов (8) с металлами подгруппы алюминия ((HO)MSNc, M=Al, Ga, In). Комплексы (HO)MSNc (8) получали темплатной циклотетрамеризацией динитрила тианафтен-2,3-дикарбоновой кислоты (7) с основным ацетатом соответствующего металла $M(OH)(OAc)_2$ в расплаве. При деметаллировании In-комплекса трифторуксусной кислотой в присутствии хлорида тетраэтиламмония получали порфиразин H_2SNc (9). Ключевой динитрил (7) синтезировали исходя из тифенола (1) в соответствии со схемой:



Полученные соединения были идентифицированы с помощью ЭСП, ИК-спектроскопии, 1H ЯМР спектроскопии, элементного и масс-спектрометрического анализа (MALDI-TOF). В масс-спектрах комплексов наблюдаются интенсивные пики ионов $[MSNc]^+$ и менее интенсивный пик молекулярного иона гидроксокомплекса $[(HO)MSNc]^+$. Изучено влияние аннелирования тианафтенных фрагментов на спектральные свойства порфиразинового π -хромофора и на основные свойства мостиковых мезо-атомов азота макроцикла.

Литература

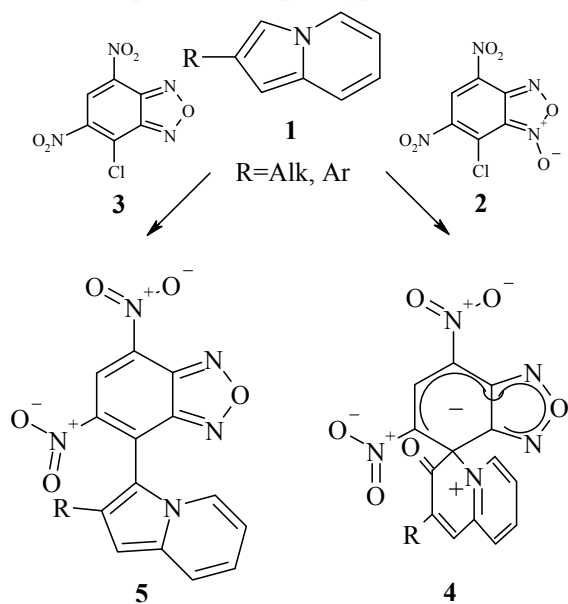
1. *Phthalocyanines: Properties and Applications*, (Eds: C. C. Leznoff, A. B. P. Lever), VCH Publishers, Inc., New York, Vol. 1-4, (1992-1996).
2. *The Porphyrin Handbook*, (Eds: K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), Academic Press, Amsterdam, Vol. 15-19, (2003).
3. P. A. Stuzhin, C. Ercolani in *The Porphyrin Handbook*, (Eds: K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), Academic Press, Amsterdam, Vol. 15, pp. 263-364, (2003).
4. Linstead R.P., Noble E.G., Wright J.M., *J.Chem. Soc.*, 911 (1937).

$S_N^{Ar}-S_E^{Ar}$ реакции индолизинов и их производных с суперэлектрофильными 4,6-динитро-7-хлор-бензофураксаном и -бензофуразаном

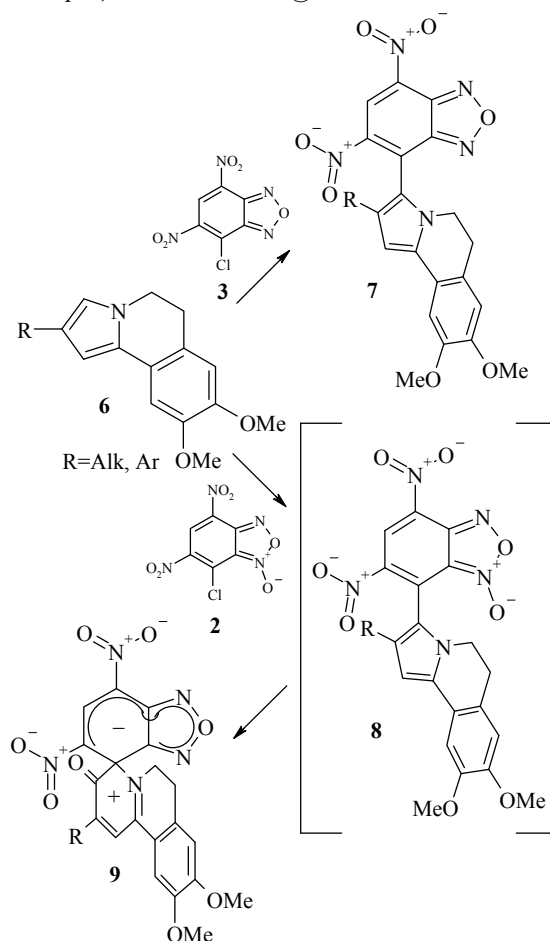
Татаров А.В., Курбатов С.В.

ФГОУ ВПО «Южный Федеральный Университет», химический факультет, ул. Зорге, д. 7, г. Ростов-на-Дону, 344090, Российская Федерация e-mail archee@mail.ru

Недавно нами было установлено [1], что при взаимодействии индолизинов типа **1** с суперэлектрофильным 4,6-динитро-7-хлорбензофураксаном **2** в результате реакции $S_N^{Ar}-S_E^{Ar}$ образуется соединение **4**, представляющее собой неизвестный ранее тип биполярного спиро- σ -комплекса. В то же время при взаимодействии **1** с 4,6-динитро-7-хлорбензофуразаном **3** образуется интенсивно окрашенный диарил **5** с сильным внутримолекулярным разделением заряда. Строение **4** и **5** было доказано методом рентгеноструктурного анализа.



Данный метод формирования углерод-углеродных связей удалось распространить также на гидрированные производные индолизинов типа **6**. Были синтезированы и исследованы методами 1H , ^{13}C , многоимпульсной и динамической спектроскопией ЯМР продукты **7** и **9**, что также позволило экспериментально зарегистрировать короткоживущий интермедиат **8**, который затем превращается в биполярный спироциклический σ -комплекс **9**.



Обсуждаемые превращения являются первым примером трансформации индолизинового ядра в хинолизиновое.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 07-03-92173-НЦНИ_a) и МОиН РФ (проект РНП 2.2.1.1.2348).

Литература

Kurbatov S.V., Tatarov A.V., Minkin V.I., Goumont R., Terrier F., *Chemical Communications*, 2006, P. 4279-4281.

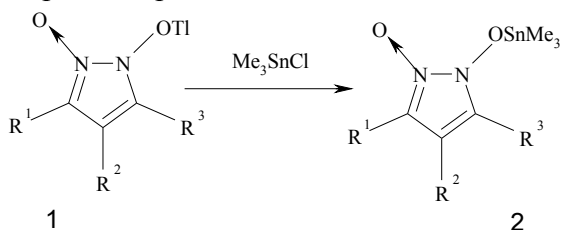
Синтез 1-триметилстаннилоксипиразол-2-оксидов

Ткачук А.В., Гаврилова Т.Н., Олехнович Л.П.

Южный Федеральный Университет, химический факультет, ул. Зорге, 7
Ростов-на-Дону, 344090, Россия e-mail: a_tkachuk@bk.ru

O-Производные 1-гидроксипиразол-2-оксидов являются термически лабильными соединениями и легко вступают в различные внутримолекулярные перегруппировки [1-2].

Нами получены неизвестные ранее O-оловопроизводные **2а-г**. Чтобы максимально понизить жесткость условий и сократить время протекания реакции для предотвращения миграции – OSnMe₃-группы в кольцо, синтез проводили в безводном ТГФ, используя таллиевые соли соответствующих 1-гидроксипиразол-2-оксидов:



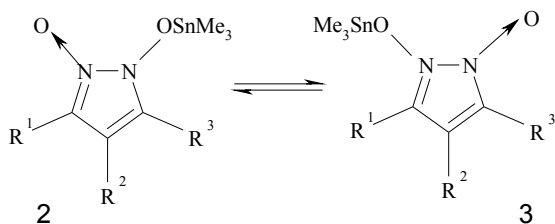
а) R¹=R²=R³=CH₃;

б) R¹(R³)=R²=CH₃, R³(R¹)=C₆H₅;

в) R¹(R³)=CH₃, R²=C₂H₅, R³(R¹)=C₆H₅;

г) R¹=R³=п-толил, R²=CH₃.

Методом ЯМР ¹H-спектроскопии установлено наличие быстрого обмена положений SnMe₃-группы в структурах **2** и **3**:



При нагревании полученных соединений в дейтеротолуоле наблюдали появление продуктов перегруппировок в гетероциклическое кольцо.

Все соединения были получены с хорошими выходами и представляют собой белые кристаллические вещества нерастворимые в воде, и растворимые в органических растворителях. Строение подтверждено данными ИК – спектроскопии, ЯМР ¹H- и методами динамического ЯМР.

В настоящее время ведется изучение их молекулярных перегруппировок.

Литература

1. Олехнович Л.П., Ткачук А.В., Бударина З.Н., Ивахненко Е.П., Цеймах И.Д., Князев А.П., Жданов Ю.А., Доклады Академии наук СССР. - 321(3), 530 (1991).

2. Ткачук А.В., Румянцева М.В., I^{ая} Всероссийская конференция по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста. 19 – 23 сентября, Суздаль, (2000)

Синтез новых полифункциональных гетероциклических соединений на основе замещенных 3-амино-4-гидроксидибутанамидов

Глехусеж М.А., Бадовская Л.А.

Кубанский государственный технологический университет, ул. Московская, д.2
Краснодар, 350072, Россия

Неослабеваемый интерес исследователей к насыщенным оксагетероциклическим соединениям обусловлен их высокой биологической активностью и реакционной способностью, которые существенно зависят от структурных фрагментов, связанных с гетероциклом. Однако, ранее не были описаны полизамещенные оксазолидины, 2-оксазолидиноны, оксатиазолидин-2-оны и тетрагидро-1,4-оксазины, содержащие одновременно амидные фрагменты, а также углеводородные и фурановые радикалы в различных сочетаниях.

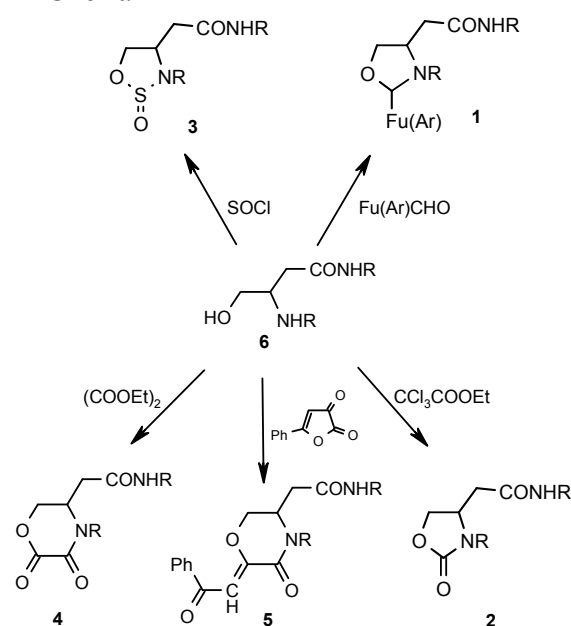
Нами разработан общий метод синтеза ранее неизвестных и недоступных другим путем карбамоилзамещенных 2-фурил(арил)-1,3-оксазолидинов **1**, 2-оксо-1,3-оксазолидинов **2**, 2-оксо-1,2,3-оксатиазолидинов **3**, тетрагидро-1,4-оксазин-2,3-дионов **4,5**, содержащих бензильные и алкильные радикалы, заключающийся в конденсации 3-амино-4-гидроксидибутанамидов **6** с фурановыми и ароматическими альдегидами, сложными эфирами, хлористым тионилем и 5-фенил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионом.

Впервые для синтеза насыщенных оксагетероциклических соединений использованы 3-амино-4-гидроксидибутанамиды **6**, ранее полученные в КубГТУ на основе реакции 2(5Н)-фуранона с первичными аминами. Установлено, что реакции гетероциклизации соединений **6** протекают региоспецифично с участием гидроксильной и аминогрупп.

Структура полученных соединений подтверждена с помощью УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектро스코пии.

Среди синтезированных веществ найдены малотоксичные соединения с высокой противомикробной, рострегулирующей и фунгицидной активностью.

Схема



Синтез новых производных имидазо- и пиримидо[1,2-а]бензимидазола

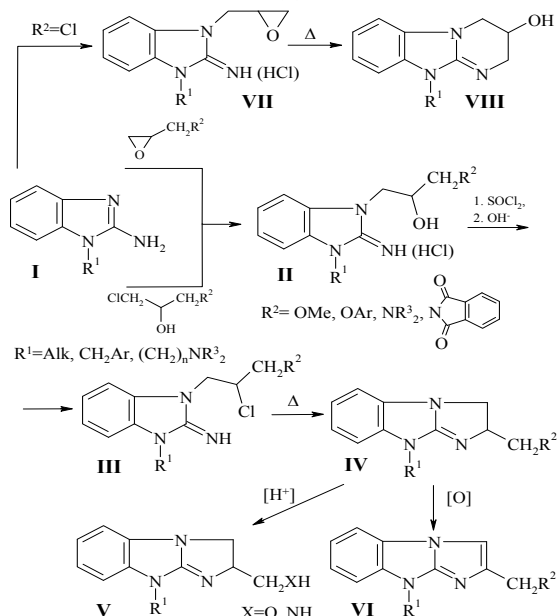
Толпыгин И.Е., Анисимова В.А.

НИИ физической и органической химии ЮФУ, пр. Стачки, д. 194/2
Ростов-на-Дону, 344090, Россия e-mail anis@ipoc.rsu.ru

Создание новых эффективных препаратов невозможно без понимания общих закономерностей изменения биологических свойств соединений при введении тех или иных фармакофорных группировок в их структуру.

Ранее показано, что соединения ряда имидазо- и пиримидо[1,2-а]безимидазола проявляют достаточно широкий спектр биологической активности [1-3]. С целью дальнейшего поиска новых потенциально активных веществ исследована возможность использования в синтезе изучаемых гетероциклов замещенных глицидиловых эфиров, 1-хлор-2-пропанолов и эпихлоргидринов.

Взаимодействие 1- R^1 -2-аминобензимидазолов **I** с 3- R^2 -2-окси-3-хлорпропанами и 3- R^2 -глицидиловыми эфирами ведет к образованию солей **II**. Дальнейшее действие на последние SOCl_2 и термическая циклизация образующихся хлорзамещенных соединений **III** приводит к 2,9-дизамещенным-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазолам **IV** с высокими выходами.



В спектрах ЯМР ^1H полученных соединений **IV** проявляются характерные

сигналы от аксиального (3.40-3.80 м.д.) и экваториального (4.00-4.40 м.д.) протонов циклической метиленовой группы в виде двух триплетов.

Ароматизацию трицикла **IV** проводили дегидрированием имидазольного кольца под действием активной двуокиси марганца.

Кислотный гидролиз алкокси(арилокси)- и фталимидометильных производных **IV** приводит к 2-окси(амино)метил-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазолам **V**, которые могут быть использованы в качестве синтонов в дальнейших синтезах новых производных имидазо[1,2-а]бензимидазола.

В случае взаимодействия аминов **I** с эпихлоргидрином – нейтральные условия и комнатная температура – были выделены четвертичные соли **VII**, в которых сохраняется эпоксидный фрагмент. Нагревание оксиранов в высококипящих растворителях сопровождается раскрытием эпоксидного цикла и образованием 10- R^1 -3-окси-10,2,3,4-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазолов **VIII**.

Таким образом, использование вышеуказанных реагентов позволяет получить новые функциональные производные имидазо- и пиримидо[1,2-а]бензимидазолов.

Литература

1. Спасов А.А., Иёжица И.Н., Бугаева Л.И., Анисимова В.А., *Хим.-фарм. журн.*, 33(5), 232 (1999).
2. Anisimova V.A., Korochina T.B., Levchenko M.V., Spasov A.A., Kovalev S.G., Dudchenko G.P., *Fr.Pat.*, №2691462 (1995); *Bull.*, 95/23, *E.P.*, № 0571253.
3. Анисимова В.А., Галенко-Ярошевский А.П., Минкин В.И., Толпыгин И.Е., Варлашкина И.А., Тлишева З.Ш., Луговая И.А., Футорянская Т.Н., Усов А.В., Жуков А.В., *Пат.* №2311416; *Бюл.* 33 (2007).

Новые производные тиено[2,3-d]пиримидин-4-она

Толпыгин И.Е.¹, Шепеленко Е.Н.², Левченко П.В.¹, Брень В.А.^{1,2}, Минкин В.И.^{1,2}

¹НИИ физической и органической химии ЮФУ, пр. Стачки, д. 194/2

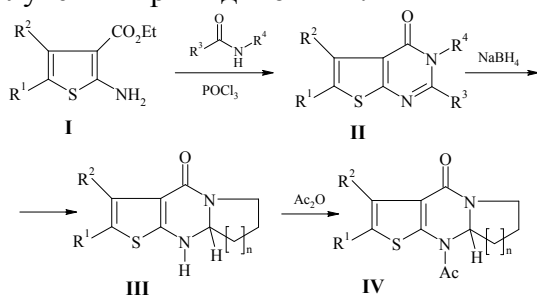
Ростов-на-Дону, 344090, Россия e-mail dubon@ipoc.rsu.ru

²Южный научный центр РАН, Ростов-на-Дону

Синтез новых конденсированных систем на основе тиофена и пиримидина представляет интерес как с точки зрения изучения их фармакологических свойств, так и для дальнейшего создания на их основе фотохромных материалов [1-3].

Цель данной работы стало изучение возможности получения 2,3-дизамещенных тиено[2,3-d]пиримидин-4-онов и путей их модификации.

Взаимодействием этиловых эфиров 4- R^1 -5- R^2 -2-аминотиофен-3-карбоновых кислот **I** с амидами кислот, а также 2-пирролидоном и ϵ -капролактамом в присутствии хлорокиси фосфора были получены пиримидиноны **II**:

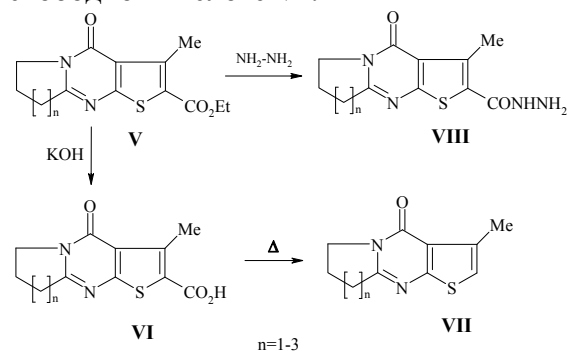


$R^1 = \text{Alk}$, Ar ; $R^2 = \text{Alk}$, Ar ; $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_m$ -, где $m = 5, 6, 10$;
 $R^3, R^4 = \text{Alk}$, CH_2Ph , $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, $(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_{2-3,4}$; $R^3 + R^4 = (\text{CH}_2)_k$ -, $k = 3-5$;
 $n = 1-3$

В результате восстановления эндотрицической $\text{C}=\text{N}$ -связи в производных **II** ($n = 1-3$) боргидридом натрия синтезированы трициклы **III**. Подтверждением направления данной реакции является наличие в спектрах ЯМР ^1H полученных соединений **III** характерных сигналов метиновой (4.20-4.60 м.д., триплет) и аминной (9.00-9.60 м.д., дублет) группировок.

Пиримидины **III** могут быть проацилированы уксусным ангидридом по NH -группе с образованием амидов **IV**.

При использовании в качестве исходного соединения диэтилового эфира 5-амино-3-метилтиофен-2,4-дикарбоновой кислоты выделены соединения **V** содержащие карбоксиэтильную группировку. Щелочной гидролиз эфира приводит к свободной кислоте **VI**.



Нагреванием полученных кислот в присутствии оксида меди (II) приводит к декарбоксилированию и образованию соединений типа **VII**.

При действии гидразингидрата на трицикл **V** с высоким выходом выделен гидразид кислоты **VIII**.

Строение всех полученных соединений было установлено при помощи элементного анализа, ИК- и ЯМР ^1H спектроскопии.

Благодарность

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (РНП.2.2.1.1.2348) и гранта Президента РФ (НШ-363.2008.3).

Литература

1. Gronowitz S., Hörnfeldt A.-B., *Thiophenes (Best Synthetic Methods)*, Elsevier, 2004.
2. Eguchi S., *Top. Heterocycl. Chem.* (Ed. Gupta R. R.), Springer, Berlin, 6 (2006). P.113.
3. *Molecular Switches* (Ed. Feringa B.L.), Wiley-VCH Verlag GmbH, 2001.

Модификация 1,2,4,5-тетразинов S-нуклеофилами

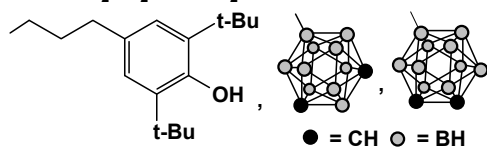
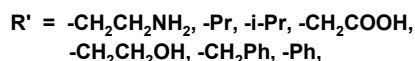
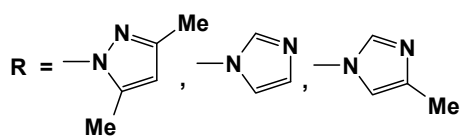
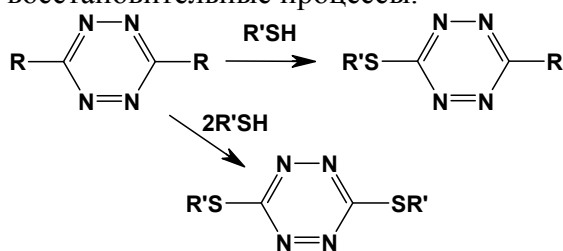
Толщина С.Г., Березин А.С., Игнатенко Н.К., Ишметова Р.И., Русинов Г.Л.

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, ул.
С.Ковалевской/Академическая, 22/20

Екатеринбург, 620041, Россия. E-mail: rusinov@ios.uran.ru

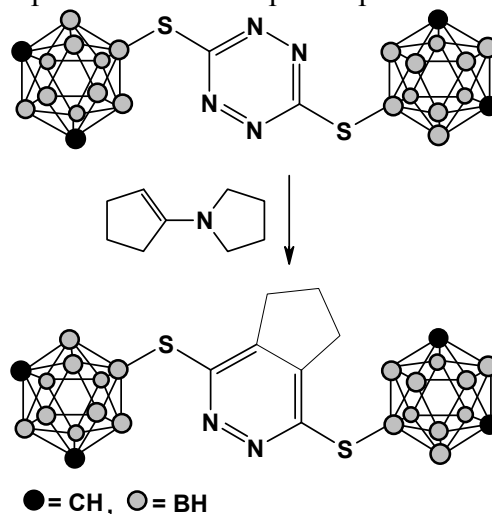
Нуклеофильное замещение в 1,2,4,5-тетразаинах, содержащих гетероциклические уходящие группы, является удобным методом их функционализации. В настоящее время достаточно широко изучены реакции 1,2,4,5-тетразинов с N-нуклеофилами.

В работе впервые исследовано взаимодействие 3,6-ди(3,5-диметилпиразол-1-ил)- и 3,6-ди(4-R-имидазол-1-ил)-1,2,4,5-тетразинов ($R = H, CH_3$) с различными S-нуклеофилами. Подобраны условия, позволяющие свести к минимуму нежелательные окислительно-восстановительные процессы.



Синтезирован ряд продуктов моно- и дизамещения S-нуклеофилами, в том числе меркаптанами, содержащими amino-, гидроксид- или карбоксильную функциональные группы.

Впервые в тетразиновый цикл введены меркаптопроизводные 1,7- и 1,2-дикарба-клозо-додекаборанов. Полученные продукты моно- и дизамещения представляют интерес как потенциальные препараты для бор-нейтронозахватной терапии рака.



Показано, что синтезированные 3,6-симметрично дизамещенные 1,2,4,5-тетразины, содержащие фрагменты S-нуклеофилов могут быть использованы в качестве азидазидовой компоненты в реакциях [4+2]циклоприсоединения с обогащенными электронными требованиями.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ 07-03-96112-р_урал_a, 07-03-96113-р_урал_a, 08-03-99084-р_офи, договора с Правительством Свердловской области №ОФ-4/08 и гранта «Государственной поддержки ведущих научных школ» № НШ-3758.2008.3.

Синтез производных циклических изотиомочевин с потенциальной радиопротекторной активностью

Трофимова Т.П., Зефирова О.Н., Мандругин А.А., Лыс Я.И., Пушин А.Н.*,
Прошин А.Н.*, Проскуряков С.Я.***, Федосеев В.М.

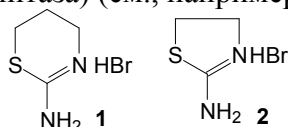
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы, д.1/стр.3

Химический факультет МГУ, 119991, Москва, Россия, e-mail: aam1945@hotmail.ru

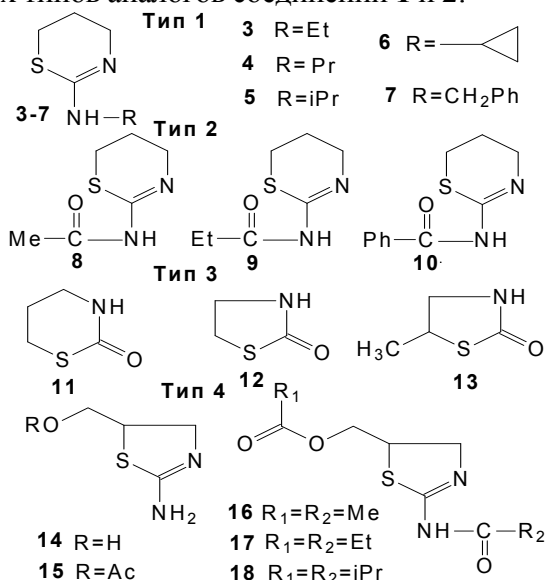
*Институт физиологически активных веществ РАН, Московская область, г. Черноголовка

**Государственное учреждение Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск

Поиск соединений, защищающих организм человека от действия ионизирующего излучения, является одной из актуальных задач современной химии. В последние годы в литературе появились убедительные свидетельства того, что ингибиторы синтеза эндогенного нейромедиатора оксида азота (NO^{\cdot}), например, 2-амино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин (1) и 2-амино-2-тиазолин (2), могут выступать в качестве эффективных радиопротекторных средств (молекулярной мишенью действия таких веществ является фермент NO -синтаза) (см., например [1]).

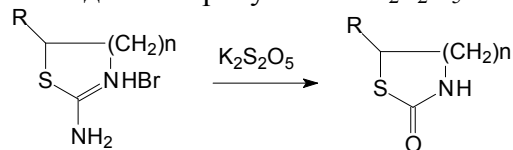


В настоящей работе нами осуществлен направленный синтез фокусированной библиотеки веществ, состоящей из четырех типов аналогов соединений 1 и 2:



Соединения 3–6 синтезированы из 3-бромпропиламина и соответствующих изотиоцианатов. Структура 7 получена циклизацией N-бензил-N-3-метоксипропилтиомочевины, а соединения 8–10 –

ацилированием гидробромида тиазина 1 ангидридами или хлорангидридами кислот. Оксопроизводные 11–13 получены нами из соответствующих аминокислот в присутствии $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$:



Тиазолин 14 синтезирован гидролизом 2-амино-5-бромметил-2-тиазолина в присутствии PbO и проацилирован с образованием O-ацетат 15 и N,O-диацильных производных 16–18.

Изучение степени влияния соединений 3–18 на выработку оксида азота (NO^{\cdot}) *ex vivo* (в печени мышей), показало, что она варьируется в широких пределах. Это влияние невелико для веществ 4, 6, 12, 13, 17 и ярко выражено в случае соединений 8–10, относящихся к типу 2.

Комплекс испытаний соединения 8 на экспериментальных животных *in vivo* показал его потенциальную применимость для лечения острых и хронических гипотензивных состояний, в том числе вызванных радиационным поражением [2].

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 08-03-00929).

Литература

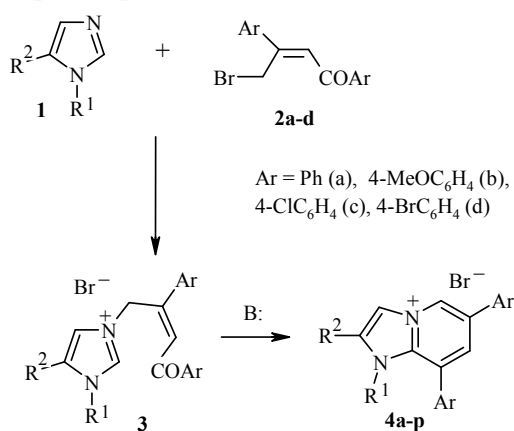
1. Ohta S., Matsuda S., Gunji M., Kamogawa A. // Biol. Pharm. Bull. 2007. 30. P.1102.
2. Мандругин А.А., Проскуряков С.Я., Трофимова Т.П., Верховский Ю.Г., Зефиров Н.С., Зефирова О.Н., Федосеев В.М. Патент № 2338538 от 20.11.2008.

Новый метод синтеза производных имидазо[1,2-а]пиридина

Турелик А.Р., Потиха Л.М., Ковтуненко В.А.

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко, ул. Владимирская, д.64
Киев, 01033, Украина e-mail arsen-chm@ukr.net

Достройка шестичленного цикла при образовании системы имидазо[1,2-а]пиридина – мало изученный способ гетероциклизации. Известно три подхода для решения этой задачи, когда финальное замыкание в полициклическую систему происходило с образованием пиридинового кольца [1, 2, 3]. И лишь один способ [2] имел общий характер и мог быть расширен на иные азолы.



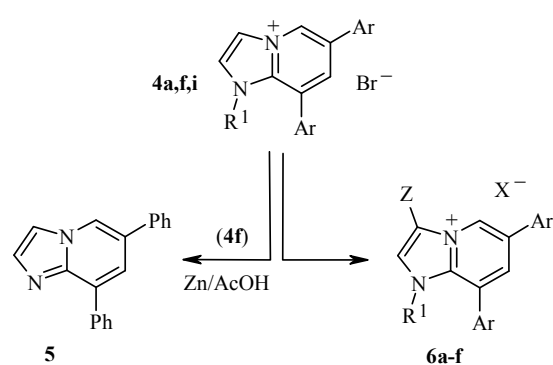
4a-p:

Ar = Ph; R² = H; R¹ = Me (a), Et (b), CH₂Vin (c), Bn (d),
Vin (e), CH₂Bz (f);
Ar = 4-MeOC₆H₄; R² = H; R¹ = Me (g), Bn (h);
Ar = 4-ClC₆H₄; R² = H; R¹ = Me (i), Bn (j);
Ar = 4-BrC₆H₄; R² = H; R¹ = Et (k), Me (l), Bn (m);
R¹ = Me; R² = Cl; Ar = Ph (n), 4-MeOC₆H₄ (o), 4-ClC₆H₄ (p)

Нами найдено, что 1-алкил-1H-имидазолы (1) образуют с 1,3-диарил-4-бром-2-бутен-1-онами (2) четвертичные соли 1-алкил-3-[(Z)-4-оксо-2,4-диарил-2-бутенил]-1H-имидазол-3-ия (3). Последние при нагревании в присутствии оснований циклизуются в производные системы 6,8-диарилимидазо[1,2-а]пиридина (4) с высокими выходами (70-90%).

Показано, что соли типа 4 (R = CH₂Bz) могут быть превращены в основания строения 5 при ультразвуковом облучении их смесей с цинком в кислой среде.

Известно [4], что катион имидазо[1,2-а]пиридиния способен вступать в реакции электрофильного замещения. С высокими выходами (60-80%) получены продукты замещения в положении 3 системы имидазопиридина (6) в реакциях бромирования (Br₂/AcOH), хлорирования (SO₂Cl₂/AcOH), сульфирования (H₂SO₄(к.) или HSO₃Cl), ацилирования (AcCl/AlCl₃).



6a-f:

Ar = Ph, R¹ = Me, Z = Br, X = Br (a);

Ar = 4-ClC₆H₄; R¹ = Me;

Z = Br, X = Br (b); Z = Cl, X = Cl (c); Z = SO₃H, X = SO₄²⁻ (d);

Z = SO₃H, X = Cl (e); Z = Ac, X = Br (f)

Строение соединений 4, 5 и 6 доказано спектральными методами (ЯМР, ИК, масс) с применением методик двумерной гомо- и гетероядерной спектроскопии ЯМР (COSY, NOESY, HMQC, HMBC).

Литература

1. Johnson A., *J. Org. Chem.*, **41**, 836 (1976).
2. Литвиненко С.В., Воловенко Ю.М., Бабичев Ф.С., *XTC*, 1528 (1992).
3. Кузьменко В., Комисаров В., *XTC*, 1497 (1981).
4. Ельцов А.В., Мартынова В.П., Захс Э.Р., Шустова Л.П., *ЖОрХ*, 2467 (1974).

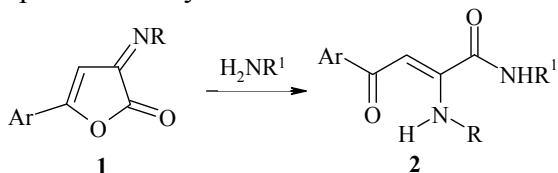
Синтез биологически активных соединений на основе 5-арил-3-арилимино-3Н-фуран-2-онов

Тюнева А.В., Лобанова Е.В., Залесов В.В., Махмудов Р.Р., Рубцов А.Е.

ГОУВПО "Пермский государственный университет", ул. Букирева д.15, г. Пермь, 614990, Россия, e-mail: alekhsandr.rubtsov@psu.ru

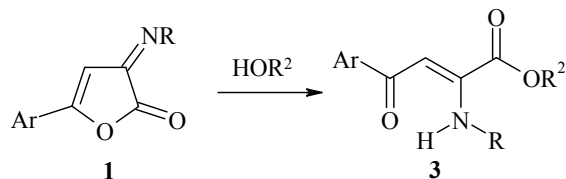
Одной из фундаментальных задач препаративной органической химии является синтез новых соединений, имеющих практическое применение в качестве биологически активных веществ или структурных блоков для построения новых соединений. С этой точки зрения значительный интерес представляют 5-арил-3-арилимино-3Н-фуран-2-оны **1**, которые дециклизуются под действием аминов и спиртов с образованием соответственно амидов и эфиров кислот **2**, **3** [1]. Нами продолжены исследования в данной области.

С целью получения соединений, содержащих в своей структуре два биологически активных фрагмента, было изучено взаимодействие иминофуранонов **1** (с фрагментом анестезина в качестве заместителя при иминном атоме) с такими биологически активными аминами как анестезин и новокаин, приводящее к ариламидам N-замещенных 2-амино-4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот **2**.



Ar=C₆H₅, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 4-C₂H₅OC₆H₄; R=4-EtOOCC₆H₄; R¹=4-EtOOCC₆H₄, 4-Et₂N(CH₂)₂OOCC₆H₄;

Взаимодействием иминофуранонов **1** с терпенолами (ментол, бетулин), а также, с 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этанолом были получены соответствующие эфиры 4-арил-2-ариламино-4-оксобут-2-еновых кислот **3**.



Ar=C₆H₅, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 4-C₂H₅OC₆H₄; R=4-EtOOCC₆H₄; R²OH=ментол, бетулин, 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этанол.

Большинство продуктов превращений 5-арил-3-(4-этоксикарбонилфенилимино)-3Н-фуран-2-онов было подвергнуто биологическому скринингу, в результате которого были выявлены вещества, обладающие биологической активностью, сравнимой или выше чем у препаратов сравнения используемых в медицине.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 08-03-00488)

Литература

1. Рубцов А.Е., Залесов В.В., *ЖОрХ*, 43(5), 739-744 (2007).

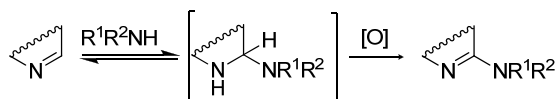
Прямое ариламинование 3-нитропиридина и 1,3-динитробензола

Тягливая И.Н., Гулевская А.В.

Южный федеральный университет, химический факультет,
пр. Зорге, д. 7, Ростов-на-Дону, 344090, Россия e-mail: agulevskaya@rsu.ru

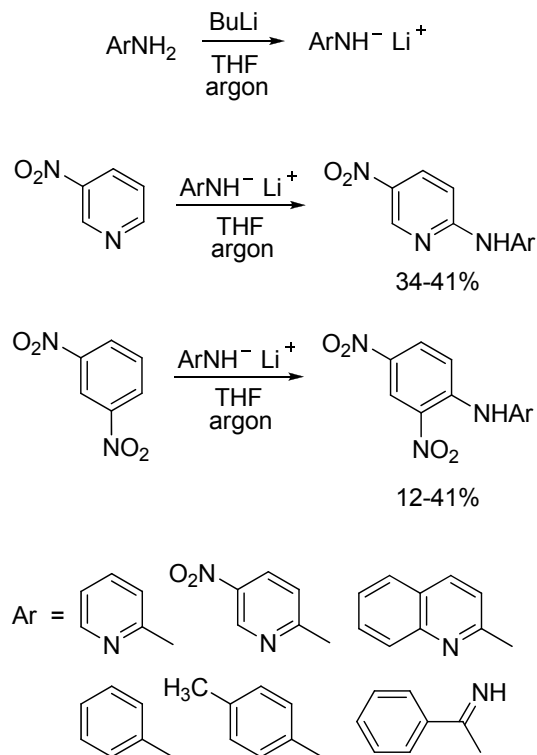
Окислительное алкиламинирование в системе алкиламин/окислитель (схема 1) – важный метод функционализации ароматов и гетаренов [1]. Применение аналогичной методики в случае ариламинов невозможно по причине их повышенной чувствительности к окислению. Известные реакции S_N^H -ариламинирования весьма редки [2-5] и протекают без добавления внешнего окислителя, роль которого выполняет либо молекула субстрата, либо кислород воздуха.

Схема 1



Мы осуществили прямое ариламинирование 3-нитропиридина и 1,3-динитробензола действием ариламинов в анаэробных условиях, в результате чего были получены 2-ариламино-5-нитропиридины и N-арил-2,4-динитроанилины (схема 2).

Схема 2



Литература

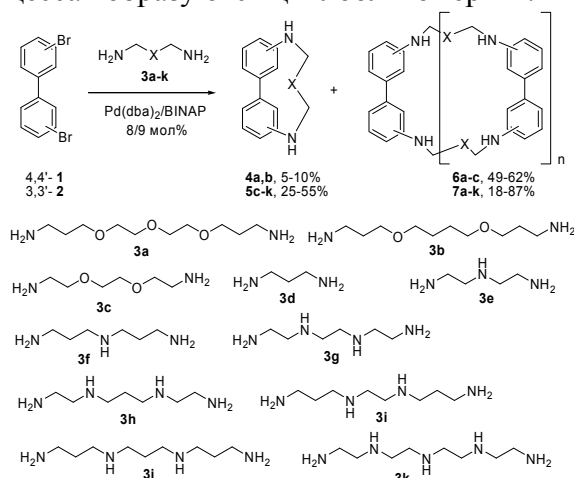
1. Гулевская А.В., Пожарский А.Ф., *Известия АН, сер. хим.*, (5), 899 (2008).
2. Будыка М.Ф., Терентьев П.Б., Кост А.Н., *ХГС*, (6), 809.
3. Stern M.K., Hileman F.D., Bashkin J.K., *J. Am. Chem. Soc.*, 114 (23), 9237 (1992).
4. Stern M.K., Cheng B.K., *J. Org. Chem.*, 58(24), 6883 (1993).
5. Garnier E., Audoux J., Pasquinet E., Suzenet F., Poullain D., Lebreton B., Guillaumet G., *J. Org. Chem.*, 69, 7809 (2004).

Синтез полиазамакроциклов палладий-катализируемым аминированием дибромбифенилов.

Углов А.Н., Аверин А.Д., Белецкая И.П.

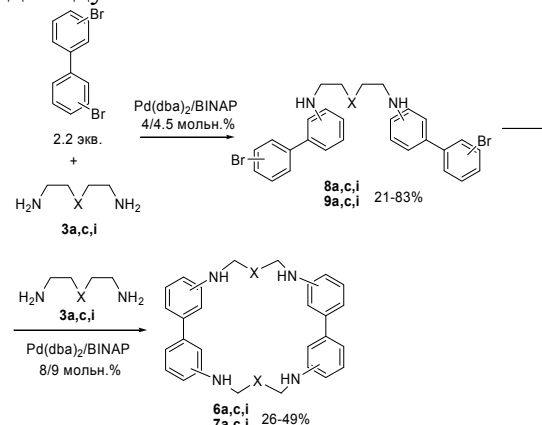
Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет
Ленинские горы, 119991, Москва, e-mail yglov_a@mail.ru

Палладий-катализируемое аминирование 4,4'- и 3,3'-дибромбифенилов **1** и **2** линейными полиаминами **3** приводит к образованию макроциклов **4-7**, содержащих по одному или по несколько арильных и полиаминовых фрагментов. В случае 4,4'-дибромбифенила образование «моно-макроциклов» **4** с низкими выходами (5-10%) возможно только в случае наиболее длинных оксидиаминов **3a,b**, со всеми остальными получаются только смеси циклоолигомеров **6**. При использовании 3,3'-дибромбифенила **2**, напротив, макроциклы **5** образуются при длине цепи полиамина не менее 9 атомов, при этом выходы их существенно выше (25-55%), однако и в данных процессах образуются циклоолигомеры **7**.

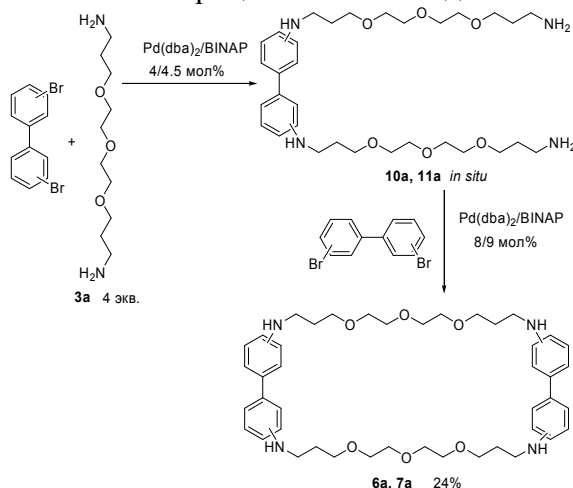


Целенаправленный синтез циклодимеров **6** и **7** осуществлен с помощью двух альтернативных методов. Согласно методу (А), первоначально, при взаимодействии 2-2.2 экв. дибромбифенилов **1** и **2** с 1 экв. полиаминов **3a,c,i**, были синтезированы *N,N'*-ди(бромбифенил)полиамины **8a,c,i** и **9a,c,i**, которые, после их выделения (выходы 21-83%), были введены в реакции с соответствующими полиаминами **3**, при этом циклодимеры **6** и **7** были получены с выходами 26-49%. Использование соединений **8** и **9** *in situ* не приводит к образованию циклодимеров в ин-

дивидуальном состоянии.



В соответствии с методом (Б), были синтезированы бис(триоксадиамино)-замещенные бифенилы **10a** и **11a** реакциями дибромбифенилов с 4 экв. триоксадиамина **3a**, которые были использованы *in situ* при взаимодействии с дибромбифенилами. В результате данный подход позволил получить целевые циклодимеры **6a** и **7a** с выходами 24%, причем в случае 3,3'-изомера получили также "моно-макроцикл" **5a** с выходом 39%.



Работа выполнена при поддержке грантами
РФФИ 06-03-32376 и 08-03-00628.

Новый подход к синтезу производных изоиндолин-1-она

Ухин Л.Ю.¹, Супоницкий К.Ю.², Белоусова Л.В.¹, Орлова Ж.И.¹

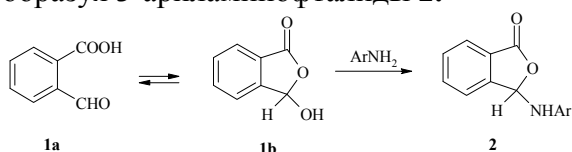
¹Научно-исследовательский институт физической и органической химии ЮФУ
Российская Федерация, 344090 Ростов-на-Дону, просп. Стачки, 194/2.

Россия, e-mail mav@ipoc.rsu.ru

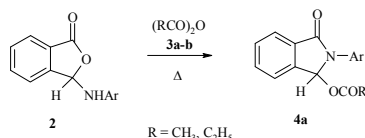
²Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук
Российская Федерация, 119991 Москва, ул. Вавилова, 28.

Россия, e-mail kira@xrlab.ineos.ac.ru

Известно, что таутомерная о-формилбензойная кислота, существующая преимущественно в циклической 3-гидроксифталидной форме **1b**, реагирует с первичными ароматическими аминами, образуя 3-ариламинофталиды **2**.¹

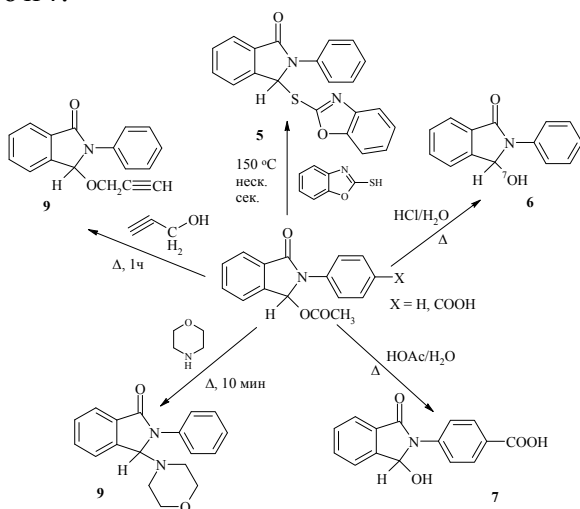


Было найдено, что нагревание аминфталидов **2** с ангидридами **3a** или **3b** приводит к перераспределению с образованием 2-арил-3-ацилоксиизоиндолин-1-онов **4**:

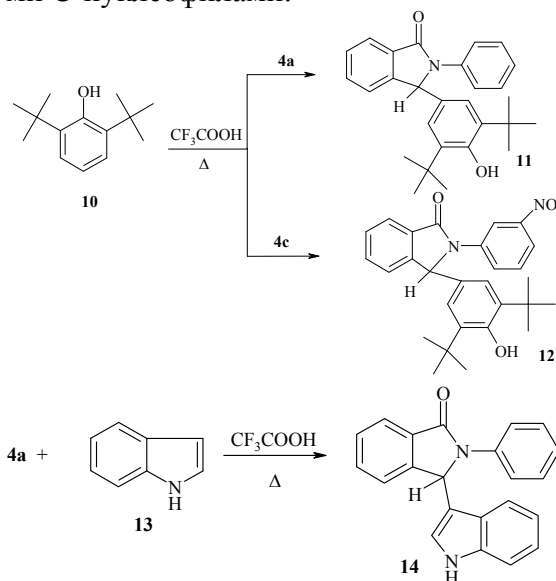


2: Ar = C₆H₅ (**a**), 2-ClC₆H₄ (**b**), 3-O₂NC₆H₄ (**c**), 2-NCC₆H₄ (**d**), 4-HOOC₆H₄ (**e**), 4-H₂NSO₂C₆H₄ (**f**)
4: R = CH₃, Ar = C₆H₅ (**a**), 2-ClC₆H₄ (**b**), 3-O₂NC₆H₄ (**c**), 2-NCC₆H₄ (**d**), 4-HOOC₆H₄ (**e**);
R = C₂H₅, Ar = 4-H₂NSO₂C₆H₄ (**f**), C₆H₅ (**g**)

Ацилоксигруппа в соединениях **4** легко замещается в реакциях с O-, N- и S-нуклеофилами. При нагревании в кислых средах, содержащих H₂O, соединения **4** легко гидролизуются в 3-гидроксипроизводные **6** и **7**.



При нагревании в трифторуксусной кислоте изоиндолиноны **4** реагируют с ароматическими и гетероароматическими C-нуклеофилами:



Все новые вещества охарактеризованы данными элементного анализа, ИК спектрами, спектрами ЯМР ¹H, а ключевые соединения — масс-спектрометрическими данными.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 07-03-00234 и 08-03-90029_Бел).

Литература

1. D.O.Wheeler, D.C.Young, D.S.Erley. *J. Org. Chem.*, 1957. V. 22. P.547.

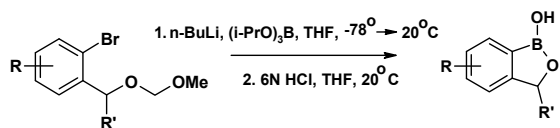
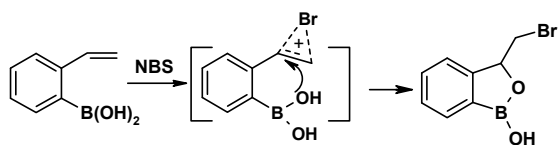
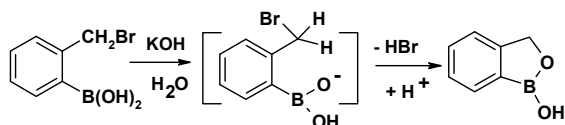
3-Этил-1,3-дигидро-1-гидрокси-2,1-бензоксаборол из орто-циклопропилфенилборной кислоты

Федотов А.Н., Трофимова Е.В., Бумагин Н.А., Мочалов С.С.

МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет

E-mail: fed@org.chem.msu.ru

В настоящее время замещенные арилборные кислоты находят широкое применение в качестве компонент в меж- и внутримолекулярных реакциях кросс-сочетания, протекающих в условиях металло-комплексного катализа. При этом борорганическая часть не сохраняется в продуктах реакции, если превращение осуществляется с ее участием. В отличие от этого практически неизученными остаются внутримолекулярные превращения арилборных кислот (или их эфиров), которые осуществляются с участием борсодержащих группировок и с сохранением соответствующих борных фрагментов в составе конечных продуктов реакции. Имеется всего несколько примеров, показывающих, что такие взаимодействия, в принципе, возможны [1,2,3].

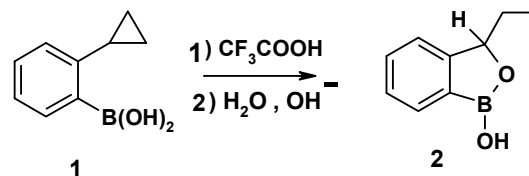


Важно отметить, что уже первые исследования биологической активности боронолактонов, выполненные в 2006 году [3], выявили вещества, проявившие такую высокую "Antifungal" активность, что один из них – 5-фтор-1,3-дигидро-1-

гидрокси-2,1-бензоксаборол рекомендован для применения в медицинской практике.

Продолжая изучение превращений орто-функционально замещенных арилциклопропанов мы нашли, что 2-циклопропилборная кислота **1** способна под действием CF₃COOH перегруппировываться в 3-этил-1,3-дигидро-1-гидрокси-2,1-бензоксаборол **2**.

Найденное превращение может рассматриваться как новый путь построения системы 2,1-бензоксаборола.



Механизм найденной перегруппировки и возможности ее синтетического применения изучаются.

Литература

[1] Snyder H.R., Reedy A.J., Lennarz W.J. Synthesis of Aromatic Boronic Acids. Aldehyde Boronic Acids and a Boronic Acid Analog of Tyrosine. // *J.Am.Chem.Soc.* – 1958.- Vol. **80**. - P.835

[2] Falck J.R., Bondlela M., Venkataraman S.K., Srinivas D. Bromo-Boronolactonization of Olefins. // *J.Org.Chem.* – 2001.- Vol. **66**. - P.7148.

[3] Baker S.J., Zhang Y-K, Akma T., Lau A., Zhou H., Hernandez V., Mao W., Alley M.R.K., Sanders V., Plattner J.J. Discovery of a New Boron-Containing Antifungal Agent, 5-Fluoro-1,3-dihydro-1-hydroxy-2,1-benzoxaborole (AN2690), for the Potential Treatment of Onychomycosis. // *J.Med.Chem.* – 2006.- Vol. **49**. – P.4447.

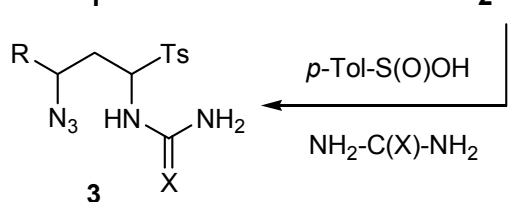
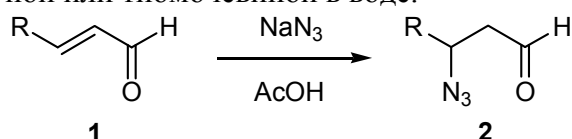
β-Азидоальдегиды в синтезе 5-функционально замещенных 4-уреидо- и 4-тиоуреидо-1,2,3,4-тетрагидропиридинов

Фесенко А.А., Демьяченко Е.А., Краснова К.Ю., Шуталев А.Д.

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В.Ломоносова
пр. Вернадского, д.86, Москва, 119571, Россия, e-mail shutalev@orc.ru

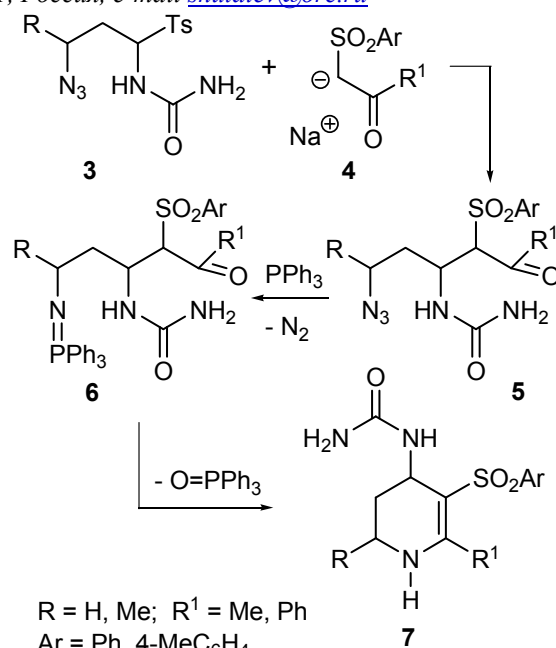
β-Азидоальдегиды и -кетоны являются легко доступным классом органических соединений и, благодаря наличию двух активных функциональных групп, широко используются в органическом синтезе, в частности в синтезе разнообразных азотсодержащих гетероциклических соединений. Однако применение β-азидоальдегидов и кетонов для получения соединений пиридинового ряда до настоящего времени описано не было. В этом сообщении излагается разработанный нами общий подход к синтезу ранее неизвестных 5-функционально замещенных 4-(тио)уреидо-1,2,3,4-тетрагидропиридинов.

Ключевыми соединениями в синтезе служили N-[(3-азидо-1-тозил)алкил]замещенные (тио)мочевины **3**, которые были получены с высокими выходами реакцией азидоальдегидов **2** с *n*-толуолсульфиновой кислотой и мочевиной или тиомочевинной в воде.



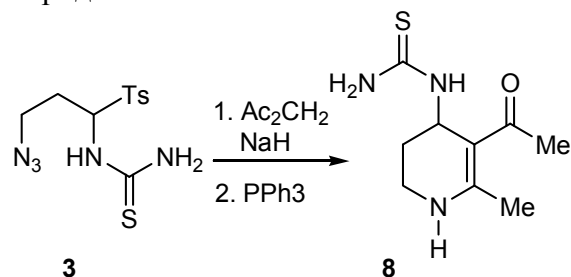
R = H, Me; X = O, S; *p*-Tol = 4-MeC₆H₄

Тозилзамещенные мочевины **3** (X = O) легко реагируют с натриевыми енолятами тозилацетона, тозилацетофенона или фенилсульфонилацетона в ацетонитриле, в результате чего с высокими выходами образуются продукты замещения тозильной группы в **3** - полифункционализированные мочевины **5**.



Заключительной стадией синтеза 5-арилсульфонил-4-уреидо-1,2,3,4-тетрагидропиридинов **7** является обработка соединений **5** эквивалентным количеством PPh₃ (ТГФ, кипячение). Эта реакция протекает через промежуточное образование иминофосфоранов **6**.

Аналогичным образом из тиомочевин **3** (X = S) при использовании в качестве нуклеофильного реагента ацетил-ацетоната натрия был синтезирован 5-ацетил-4-тиоуреидо-1,2,3,4-тетрагидропиридин **8**.



Новый метод синтеза замещенных 5,6-дицианобензофуранов на основе 4-бром-5-нитрофталонитрила.

Филимонов С.И.^а, Чиркова Ж.В.^а, Абрамов И.Г.^а, Фирганг С.И.^б, Сташина Г.А.^б

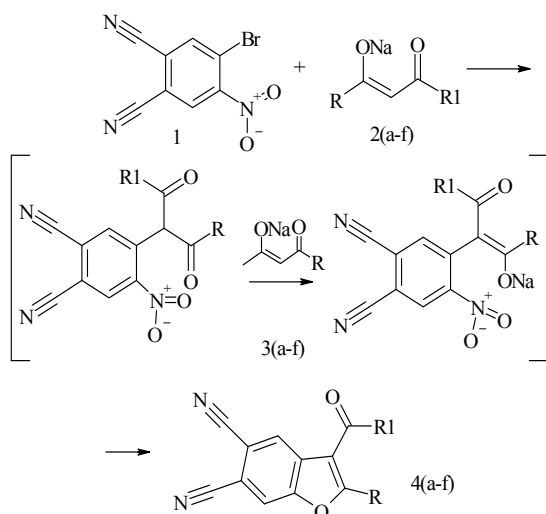
^аЯрославский государственный технический университет Российская Федерация, 150023

Ярославль, Московский пр., 88. Факс: +7 0852 44 0729; E-mail: filimonovsi@ystu.ru

^бИнститут органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук

Российская Федерация, 119991 Москва, Ленинский просп., 47. Факс: (095) 135 5328

Известно [1-2], что основной препаративный метод введения циано-группы в бензофураны основан на высокотемпературном взаимодействии бромпроизводных с цианидами металлов.



a- $R=R_1=Me$; b- $R=Me$, $R_1=OEt$; c- $R=Ph$, $R_1=OEt$; d- $R=Me$, $R_1=C_6H_4OMe-p$; e- $R=Me$, $R_1=C_6H_4Me-p$; f- $R=Me$, $R_1=2-thienyl$

Нами разработан новый метод синтеза замещенных 5,6-дициано-бензофуранов 4(a-f) на основе реакции активированного нуклеофильного замещения брома и нитрогруппы в 4-бром-5-нитрофталонитриле [3-5] (БНФН) 1 с натриевыми солями 1,3-дикетонатов 2(a-f). Температура реакции 20-45°C, а выход не превышает 75%, что связано с высокой активностью БНФН в сильноосновных средах.

В качестве бифункциональных C,O-нуклеофильных реагентов были использованы замещенные натриевые соли

1,3-дикарбонильных соединений 2(a-f). Особенностью данного метода является, то что указанные соединения использовались не только в качестве реагентов, но и как депротонирующие агенты, поэтому необходим их двухкратный мольный избыток.

Необходимо отметить, что при циклизации интермедиата 3(d-f), за счет таутомерии двойной связи возможно образование двух изомеров - 2-Ме или 3-Ас-бензофуранов, однако реакция протекает стереоселективно и во всех случаях образуется только один изомер. Спектроскопией ЯМР ^{13}C было доказано, что метильный заместитель находится во втором положении.

Литература

1. Bakunova S. M., Bakunov S. A., et al., *J. Med. Chem.*—51 (21), P.6927, (2008)
2. Tidwell, R.R. et al.; *J. Med. Chem.*, 21 (7), -P.613. (1978)
3. Abramov I.G., Smirnov A.V., et al.; *Mendeleev Commun.*, P.80., (2001)
4. Ивановский С.А., Дорогов М.В., Абрамов И.Г., Смирнов А.В., Патент РФ, № 2167855, *Бюлл. Изобретений*, С.15, (2001)
5. Abramov I.G., Smirnov A.V., et al.; *Heterocycles*, 55(6), P.1161. (2001)

О взаимодействии цианоселеноацетамида с дикетеном

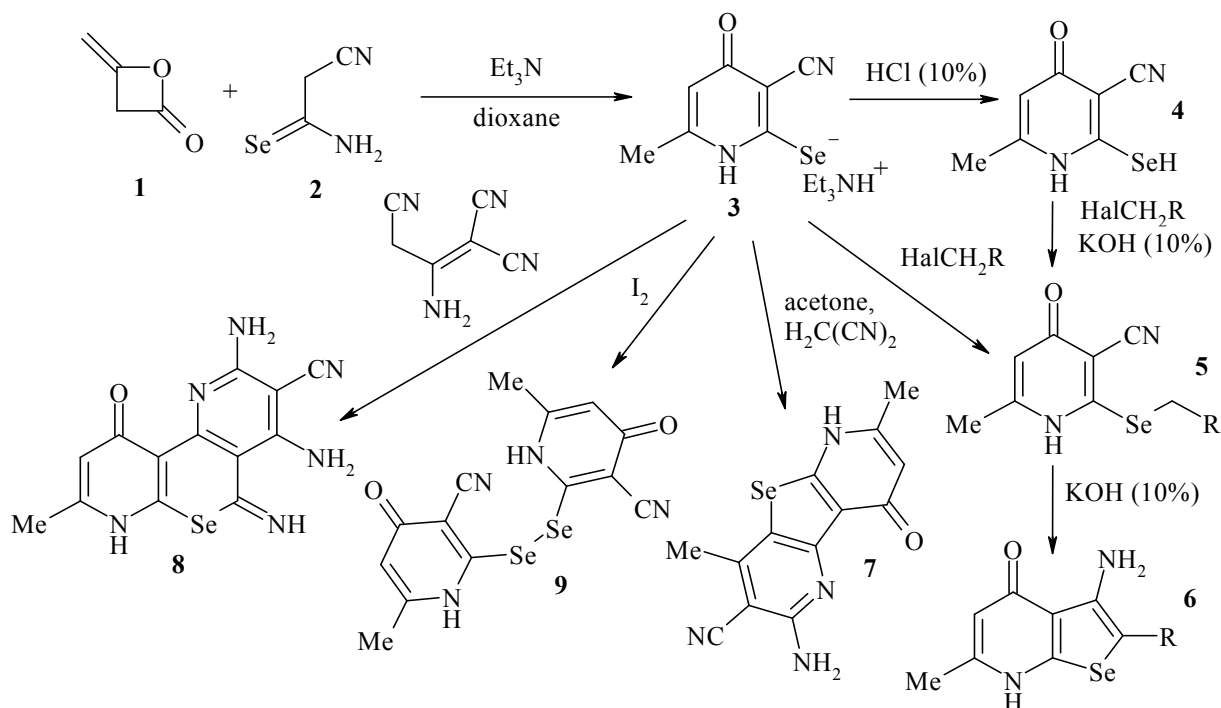
Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П.

Лаборатория "Химэкс", Восточноукраинский национальный университет им. Владимира Даля
кв. Молодежный 20-а, корп. 7, Луганск 91034. e-mail: ka.frolov@inbox.ru

При построении гетероциклических систем дикетен проявил себя как высоко активный химический реагент. Однако в литературе нет данных о взаимодействии цианоселеноацетамида с дикетеном.

Продолжая наши исследования в области химии селенсодержащих гетероциклов, мы решили восполнить данный пробел, а также изучили дальнейшие превращения продуктов. Установлено, что дикетен **1** реагирует с цианоселеноацетамидом **2**, в присутствии избытка триэтиламина в сухом диоксане с образованием 6-метил-4-оксо-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-селенолата триэтиламмония **3** с выходом 66%. При дальнейшей обработке селенолата **3** разбавленной HCl образуется пиридин **4**. Были изучены превращения полученных соединений. Обнаружено, что взаимодействие селенолата **3** с алкилгалогенидами

протекает в мягких условиях и ведет к образованию селенидов **5**. Идентичные продукты были получены из селенола **4** в присутствии 10%-ного вод. раствора KOH. Последующая обработка селенидов **5** 10% KOH приводит к селенофенопиридинам **6** вследствие изомеризации по Торпу-Циглеру. Каскадная реакция селенолата **3** с ацетоном и малонитрилом протекает с образованием дипиридо-селенофена **7**, тогда как в случае реакции с димером малонитрила образуется производное дипиридо-селенопирана **8**. Мягкое окисление селенолата **3** элементарным йодом дает с высоким выходом диселенид **9**. Строение полученных продуктов подтверждено данными ИК-, ^1H ЯМР-, масс-спектрометрии, а также результатами элементного анализа.



Влияние ароматических гетероциклических соединений на ферментативную активность грелина

Хайруллина В.Р., Мухаметова Р.Р., Герчиков А.Я., Зарудий Ф.С., Тюрина Л.А.

Бакирский государственный университет, ул. Заки Валиди, д. 32
Уфа, 450054, Россия e-mail: Veronika1979@yandex.ru

Данная работа посвящена теоретическому анализу взаимосвязи «структура – активность» в ряду ароматических гетероциклических соединений: пептидов различного строения, пептидомиметиков, производных 2-ацилпропиламида и 2,4-диаминопиримидина, карбоксаминов изоксазола, а также установлению закономерностей в строении эффективных агонистов и антагонистов грелина. В настоящее время установлено, что этот фермент играет важную роль в долгосрочной регуляции веса тела животных и человека [1-3]. В связи с этим изучение взаимосвязи «структура – свойство» в его агонистов и антагонистов грелина является практически важной задачей и представляет цель настоящей работы.

Исследования взаимосвязи «структура – свойство» выполнены основных процедур компьютерной системы SARD-21 [4]. Построение модели прогноза и распознавания агонистов и антагонистов грелина проводили на основе обучающего массива из 54 соединений: 32 структур агонистов (класс А) и 22 структур антагонистов грелина. В качестве критерия при классификации использован параметр 50%-ного ингибирования и активации активности грелина, IC_{50} и EC_{50} соответственно [5]. Модели распознавания и прогноза для исследуемого типа активности формировали в результате сочетания правил классификации и решающего набора структурных параметров в виде логических уравнений типа $C=F(S)$, где C – свойство (активность), F – правила распознавания (алгоритм распознавания образов, по которому производится классификация исследуемых соединений, - геометрический или метод «голосования»), S -набор распознающих структурных параметров (РНП). Эффективность моделей исследуемых типов активности определяли по результатам

тестирования соединений экзаменационной выборки и структур исходного ряда. Распознавание структур и прогноз целевых свойств проводили с использованием двух методов теории распознавания образов: а) геометрического подхода б) метода голосования. В качестве величины, характеризующей эффективность действия, используется коэффициент корреляции качественных признаков Юла (r). В рамках используемой модели, чем выше положительное значение r , тем больше вероятность проявления рассматриваемым соединением агонистического действия на выработку грелина в организме животных и человека. Отрицательное значение r характерно для антагонистов грелина: чем больше по модулю отрицательное значение r , тем более выраженным ингибирующим действием обладает анализируемая структура [4].

В результате проведенной работы были сформированы РНП и математическая модель прогноза и распознавания агонистического и антагонистического действия ароматических азотсодержащих соединений на ферментативную активность грелина. Тестирование РНП модели на соединениях экзаменационной выборки и на соединениях обучающего массива показало, что при данных условиях достигнут максимальный уровень прогноза, как для соединений обучения (91% и 90% по методам голосования и геометрического подхода); так и для экзаменационных структур (86 % и 73%).

Установлено, что степень и характер влияния признака на проявление агонистической активности зависит как от природы, так и от способа сочетания с соседними признаками. Так последовательное сочетание аминокислоты с третичным и четвертичным атомом углерода

да характерно для агонистов грелина, в то время как сочетание этой же группы с тетразамещенным. пиримидином и двойной связью негативно влияет на проявление агонистического действия.

Наиболее часто встречающийся 1,4-дизамещенный бензол индивидуально характерен для агонистов грелина. В то же время последовательное сочетание этого циклического фрагмента с тетразамещенным. пиримидином и первичной аминогруппой отрицательно влияет на агонистическую активность.

Полученные результаты могут быть применены для скрининга широкого круга соединений на наличие у них агонистической и антагонистической активности по отношению к грелину, модификации уже известных соединений, с целью усиления их активности, а также поиска новых структур с заданным типом активности.

Литература

1. Moulin A., Demange L., Bergé G., Gagne D., Ryan J., Mousseaux D., Heitz A., Perrissoud D., Locatelli V., Torsello A., Galleyrand J.-C., Fehrentz J.-A., Martinez J., *J. Med. Chem.*, 50, 23 (2007).
2. Rolland C., Gozalbes R., Nicolai E., Paugam M.-F., Coussy L., Barbosa F., Horvath D., Revah F., *J. Med. Chem.*, 48, 21 (2005).
3. Moulin A., Demange L., Ryan J., Mousseaux D., Sanchez P., Bergé G., Gagne D., Perrissoud D., Locatelli V., Torsello A., Galleyrand J.-C., Fehrentz J.-A., Martinez J., *J. Med. Chem.*, 51, 3 (2008).
4. Тюрина Л.А., Тюрина О.В., Колбин А.М. Методы и результаты дизайна и прогноза биологически активных веществ, Уфа: «Гилем» (2007).
5. Moulin A., Ryan J., Martinez J., Fehrentz J.-A., *J. Med. Chem.*, 50, 2 (2007).

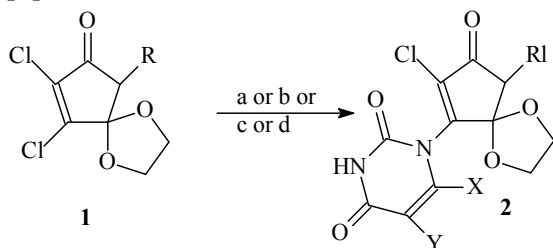
Синтез новых полигетерофункционализированных карбануклеозидов

Халикова Г.М., Кислицина К.С., Иванова Н.А., Мифтахов М.С.

Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук
пр. Октября, 71, Уфа 450054, Россия e-mail: bioreg@anrb.ru

Известно, что 2,3,5-трихлорциклопентеноны легко вступают в реакции Ad_NE -типа с различными гетеронуклеофилами [1]. Ранее нами было изучено их взаимодействие с нуклеиновыми основаниями, в частности с урацилом (Ur), и показана возможность выхода к новым типам полигетерофункционализированных карбануклеозидов [2].

С целью дизайна целевых карбануклеозидов мы изучили взаимодействие трихлорциклопентенонов с замещенными урацила – 5-фтор- и 5-окси, 6-метилурацилом которые, как известно, широко используются в противоопухолевой и противовоспалительной терапии [3].



- a) XUr/NaOH (1.5 eq/1.5 eq), THF-H₂O (1:1), 70°C;
b) XUr/NaOH (1.5 eq/1.5 eq), dioxane-H₂O (1:1), 95°C;
c) XUr/NaOH (1.5 eq/3.0 eq), dioxane-H₂O (1:1), 95°C;
d) XUr/NaOH (1.5 eq/3.0 eq), CH₃CN-H₂O (1:1), 95°C

R= Cl, X=H, Y=F (a); R=X=H, Y=F (b),
R=Cl, H=Me, Y=OH (c); R= H, X=Me, Y=OH (d)

В процессе оптимизации условий синтеза было показано, что проведение реакции хлорциклопентенонов с урацилами с использованием вместо NaN/ДМСО [2] водной щелочи в ТГФ (ТГФ-вода, 1:1)

значительно упрощает проведение реакции и выделение продуктов. Замена ТГФ на более высококипящий эфир – диоксан позволило значительно сократить время реакции (с 5 ч до 1.5 ч). Увеличение в 2 раза количества применяемой щелочи, т.е., при использовании соотношения трихлорциклопентенон-Ur-NaOH равного 1:1.5:3 (вместо 1:1.5:1.5 [2]) позволило за 40 мин. достичь 100% конверсии трихлорциклопентенона и выхода целевых продуктов 60-70%.

Все полученные карбануклеозиды представляют собой высокоплавкие кристаллические вещества. Их структура доказана с помощью данных ИК-, ЯМР ¹H и ¹³C спектров, а также элементного анализа.

Сочетание в структуре полученных соединений фармакологически активных фрагментов, урацильного и хлорциклопентенонового, позволяет надеяться на проявление ими интересных биологических свойств.

Литература

1. Н.А. Иванова, К.С. Кислицина, М.С. Мифтахов. // ЖОрХ. 2008. Т 44. 1271.
2. Н.А. Иванова, А.Г. Мустафин, Ф.Г. Усманова, С.П. Иванов, М.С. Мифтахов. // ЖОрХ. 2009, Т 45, вып.1, с.267-269
3. М.Д. Машковский. Лекарственные средства. – М.:Новая волна. 2005. С.984-985.

Селективное окисление экзо-5-метоксикарбонил-3,4-диазатрицикло[5.2.1.0.2,6]дец-4-ена и 3-метоксикарбонил-метил-экзо-5-метоксикарбонил-3,4-диазатрицикло[5.2.1.0.2,6]дец-4-ена озонем

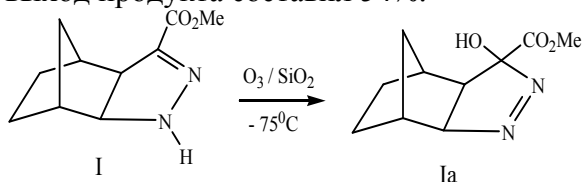
Халитова Л.Р., Грабовский С.А., Петров Д.В., Кабальнова Н.Н.

УРАН Институт органической химии Уфимского научного центра РАН
Уфа 450054, пр. Октября, 71, chemox@anrb.ru

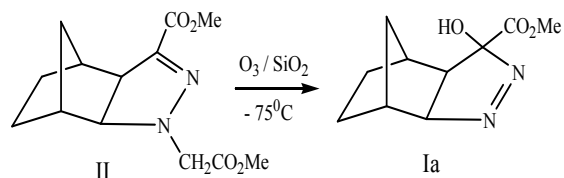
Окисление карбоциклических соединений, содержащих атомы азота в цикле, представляет интерес не только с точки зрения изучения механизма этих реакций, но и для получения целевых продуктов.

Экзо-5-метоксикарбонил-3,4-диазатрицикло[5.2.1.0.2,6]дец-4-ен, 3-метоксикарбонилметил-экзо-5-метоксикарбонил-3,4-диазатрицикло[5.2.1.0.2,6]дец-4-ен синтезировали по методике [1].

Нами было установлено, что низкотемпературное озонирование экзо-5-метоксикарбонил-3,4-диазотрицикло[5.2.1.0.2,6]дец-4-ена (**I**) на поверхности силикагеля при температуре -75°C при соотношении озон:субстрат равном 2:1 приводит к образованию соответствующего спирта – экзо-5-метоксикарбонил-3,4-диазотрицикло[5.2.1.0.2,6]дец-3-ен-5-ола (**Ia**), практически единственного продукта реакции с выходом 93%. При соотношении озон:субстрат равном 1:0.6 выход продукта составил 54%.



Окисление 3-метоксикарбонил-метил-экзо-5-метоксикарбонил-3,4-диазатрицикло[5.2.1.0.2,6]дец-4-ена (**II**) озонем на поверхности силикагеля при температуре -75°C приводит также к образованию **Ia**, с выходом 74% при соотношении озона к субстрату 2:1.



Было изучено низкотемпературное озонирование **I** в растворителе. Оказалось, что в условиях эксперимента (-75°C) соединение **I** не растворяется в метаноле. Однако, озонирование **I** при температуре 0°C позволяет также получить спирт **Ia** с выходом 36%. Предложенная схема реакции согласуется с известными представлениями о взаимодействии озона с $\text{C}=\text{N}$ связью и третичными аминами.

Литература

1. Горпинченко В. А., Яцынич Е. А., Петров Д. В., Карачурина Л. Т., Хисамудинова Р. Ю., Басченко Н. Ж., Докичев В. А., Томилов Ю. В., Юнусов М. С., Нефедов О. М., *Химико-фармацевтический журнал*, 39 (6), 9 (2005).

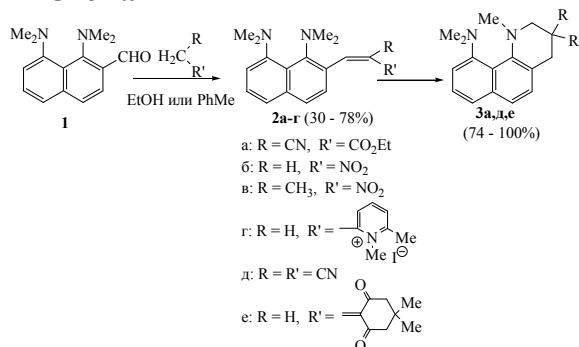
Конденсация Кневенагеля и «трет-амино-эффект» в ряду орто-производных 1,8-бис(диметиламино)нафталина

Хамцова М.А., Пожарский А.Ф., Дябло О.В., Лосева Д.А.

Южный Федеральный Университет, ул. Зорге 7,
Ростов-на-Дону, Россия e-mail: apozharskii@rsu.ru

Найдено, что 2-формил-1,8-бис(диметиламино)нафталин **1** реагирует с СН-кислотами (малодинитрилом, циануксусным эфиром, нитрометаном, нитроэтаном, йодидом N-метилпикколиния, димедоном и др.) по типу конденсации Кнёвенагеля, образуя 2-винилпроизводные **2а-г** (Схема 1). Предложены простые в исполнении синтезы, протекающие в мягких условиях ($-20 \dots +20$ °С) с хорошими выходами и не требующие, как правило, использования кислотно-основных катализаторов. Акцептором протона в таких случаях выступает сам альдегид **1**. В остальных превращениях роль катализатора играет пиперидин.

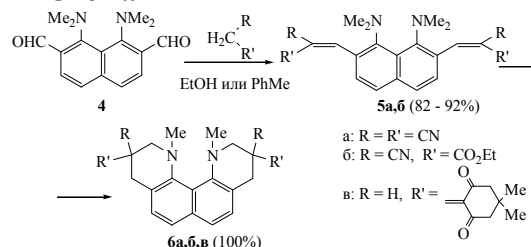
Схема 1



В случае алкенов **2д,е** реакция протекает дальше с образованием бензо[*h*]хинолинов **3д,е**, по механизму «трет-амино эффекта» [1,2,3]. Для соединения **2а** аналогичная гетероциклизация происходит при выдерживании в ДМСО при комнатной температуре.

Подобным образом с СН-кислотами реагирует 2,7-диальдегид **4**, образуя 2,7-дивинилпроизводные **5а,б** (Схема 2).

Схема 2



Так же, как и **2д,е**, соединение **5в** в условиях реакции сразу даёт хинолино[7,8:7',8']хинолин **6в**. Для соединений **5а** и **5б** подобная изомеризация протекает при выдерживании в ДМСО при комнатной температуре. Установлено, что соединение **5а** изомеризуется в **6а** при нагревании без растворителя в атмосфере аргона.

Все структуры подтверждены данными ЯМР ¹H и ИК-спектроскопии. Для **3д** проведено рентгеноструктурное исследование.

Литература

1. Meth-Cohn O., Suschitzky H. Heterocycles by Ring Closure of Ortho-Substituted *t*-Anilines (The *t*-Amino Effect. // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. - 1972. - Vol. **14**. - P. 211.
2. Meth-Cohn O., Suschitzky H. The *t*-Amino Effect: Heterocycles Formed by Ring Closure of *ortho*-Substituted *t*-Anilines. // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. - 1996. - Vol. **65**. - P. 1.
3. Ojea V. Synthesis of fused pyrido[2,3-*d*]pyrimidines by thermal isomerization of 4-amino-5-vinylpyrimidines. // *Tetrahedron*. - 1998. - Vol. **54**. - P. 927.

Неожиданные межмолекулярные конденсации эфиров хлорарилпириновинной кислоты в синтезе кислородсодержащих гетероциклов

Хафизова Е.А., Мамедов В.А., Добрынин А.Б., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А.

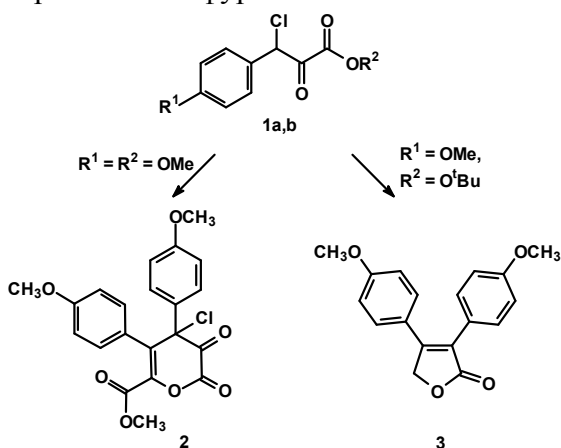
Учреждение Российской академии наук

Институт органической и физической химии имени А.Е. Арбузова КазНЦ РАН

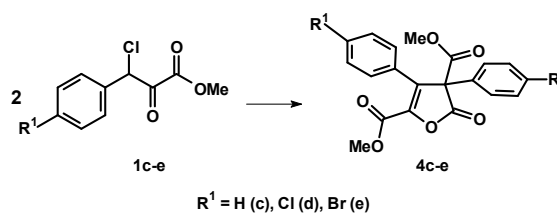
420088, Казань, ул. Арбузова, 8; e-mail: khafizova@iopc.kcn.ru; mamedov@iopc.kcn.ru

Интерес к классической реакции Дарзана связан с применением ее в синтезе многих биологически активных природных соединений. Использование вместо эфиров α -галогенуксусных кислот их дигалогенпроизводных предполагает образование высокореакционноспособных галогенглицидатов и галогенпируватов, труднодоступных для синтеза другими способами. Комбинация различных функциональных групп в их составе предполагает протекание нестандартных процессов, отличных от реакций обычных эпоксидов и галогенкетонатов, что вызывает значительный интерес у химиков-органиков к галогенглицидатов и галогенпируватам.

Так, хлорпируват **1a** при стоянии в течение суток претерпевает межмолекулярную циклоконденсацию с образованием производного пиран-2,3-диона **2**, а хлорпируват **1b** при кратковременном нагревании до $\sim 100^\circ\text{C}$ подвергается нехарактерной для пируватов другого типа межмолекулярной циклоконденсации с образованием фуран-2-она **3**.



Арилхлорпируваты **1c-e**, полученные с использованием бензальдегида, *n*-хлор- и *n*-бромбензальдегидов, при нагревании до $\sim 180\text{--}200^\circ\text{C}$ подвергаются принципиально иной межмолекулярной самоконденсации с образованием фуран-5-онов **4c-e**.



Таким образом, обнаружено, что эфиры арилхлорпириновинной кислоты, в зависимости от природы сложноэфирного остатка (OMe, O^tBu) и заместителя (H, Cl, Br, OMe) в ароматическом кольце, а также условий термической обработки, подвергаются различным типам самоконденсации с образованием производных пиранонов или фуранонов.

В работе рассматриваются спектральные особенности полученных соединений и механистические аспекты протекания рассматриваемых реакций.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 03-03-32865-а, 07-03-00613а) и Федеральной целевой программы "Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007-2012 годы" (госконтракт 02.512.11.2237).

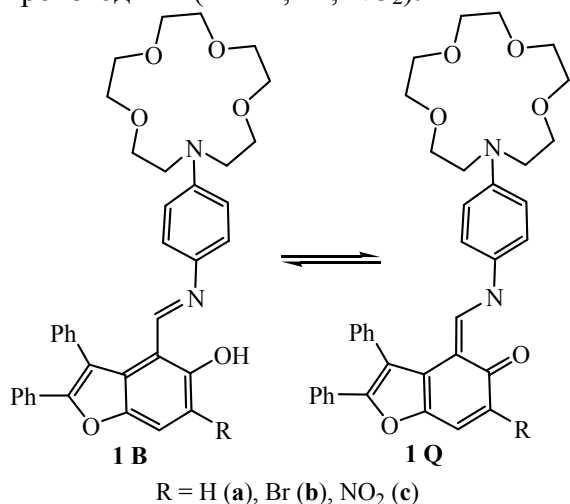
Хромогенные азакраунсодержащие хемосенсоры на основе бензо[*b*]фурана

Цуканов А.В.¹, Дубонос А.Д.¹, Шепеленко Е.Н.¹, Федянина А.Ю.²,
Брень В.А.², Минкин В.И.²

¹Южный научный центр РАН, пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону, 344090, Россия e-mail aled@ipoc.rsu.ru

²НИИ физической и органической химии ЮФУ, пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону, 344090, Россия

Осуществлен синтез новых таутомерных хемосенсоров на основе фенилаза-15-краун-5-содержащих иминов 5-гидрокси-2,3-дифенилбензо[*b*]фуран-4-карбальдегида, а также их 6-производных (R = H, Br, NO₂).



Методами электронной и ЯМР ¹H спектроскопии установлено, что в неполярных растворителях (толуол) соединение **1a** находится исключительно в бензоидной форме **B**. При увеличении полярности растворителя или введении в положение 6 бензофурана электроноакцепторных заместителей (Br, NO₂) устанавливается бензоидно-хиноидное равновесие между гидроксиминовым **B** и кетонаминным **Q** таутомерами.

Добавление перхлоратов щелочноземельных металлов к ацетонитрильному раствору 6-нитропроизводного приводит к образованию краун-эфирного комплекса, причем для катиона магния наблюдается селективное (“naked-eye”) изменение окраски раствора с оранжевой на фиолетово-красную, хорошо различимое глазом.

Таким образом, получен новый эффективный таутомерный колориметрический хемосенсор на катионы Mg²⁺.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы Минобрнауки РФ (РНП.2.2.1.1.2348) и гранта Президента РФ (НШ-363.2008.3).

Литература

1. Minkin V.I., Dubonosov A.D., Bren V.A., Tsukanov A.V., *ARKIVOC*, (4), 90 (2008).
2. Шепеленко Е.Н., Цуканов А.В., Ревинский Ю.В., Дубонос А.Д., Брень В.А., Минкин В.И., *Журн. орган. химии*, 43 (4), 561 (2007).
3. Dubonosov A.D., Minkin V.I., Bren V. A., Shepelenko E.N., Tsukanov A.V., Starikov A. G., Borodkin G. S., *Tetrahedron*, 64, 3160 (2008).

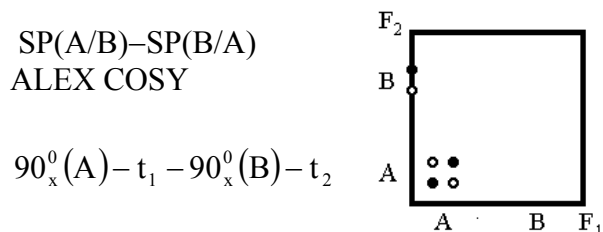
Двумерная селективная спектроскопия ЯМР, как наиболее эффективный метод контроля качества синтеза графена

Черныш Ю.Е., Коробов Ю.М., Белов Д.В., Скориков О.И.,
Бородкина И.Г., Чепурной П.Б.

Южный федеральный университет
НИИ физической и органической химии
344090, г. Ростов н/Дону, пр. Стачки, 194/2, nmr@ipoc.rsu.ru

Приготовление плоского монослоя углеродных атомов графена, плотно упакованных в двумерную сотовую решетку, в качестве основного строительного блока во всех графитовых материалах, осуществляется путем химического превращения легко доступного слоистого оксида графита (graphite oxide, GO) за счет использования восстанавливающих агентов, таких как гидразин и диметилгидразин, является перспективной стратегией в широкомасштабном производстве графена.¹

Наиболее эффективным методом контроля качества приготовления графена безусловно является метод ЯМР. В этом случае лучше всего обратиться к методике альтернативного возбуждения связанных спиновых систем² (ALEX) пример которого показан на приведенном ниже рисунке.



На приведенной диаграмме SP обозначает селективный импульс, а SP(A/B) – селективный импульс, возбуждающий ядро A или B ALEX COSY-эксперимент может оказаться весьма полезным для получения информации относительно взаимодействия пары спинов многоспиновой системы. На практике неселективные 2D-спектры часто содержат ряд областей, где перекрывание мультиплетных сигналов приводит к неоднозначности при расшифровке спектров. Предлагаемый метод можно успешно использовать для решения подобных проблем.

Литература

1. Xiaobin Fan and others, Materials 2008, 20, 4490-4493
2. Ю.Е. Черныш и др., “Селективная Фурье-спектроскопия ЯМР и ее приложение к исследованию процессов молекулярной динамики”, изд-во СКНЦ ВШ, Ростов-на-Дону, 2002, с. 117.

Новый способ получения 1-замещенных-4-хлор-5-формилимидазолов

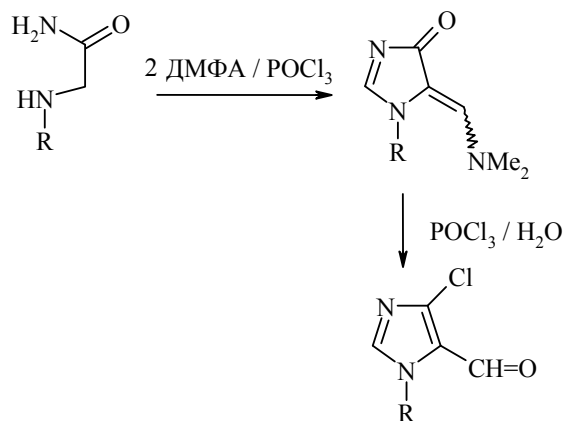
Чорноус В.А., Грозав А.М., *Вовк М.В.

Буковинский государственный медицинский университет
58000, Театральная пл., 2, г. Черновцы, Украина
chornous@inbox.ru

*Институт органической химии НАН Украины
02094, Мурманская, 5, Киев, Украина
mvovk@i.com.ua

Открытие в 90-х годах прошлого столетия в ряду производных 4-хлор-5-формилимидазола эффективных антигипертензивных препаратов, в частности Лозартана [1], привело к значительному росту количества публикаций, посвященных исследованию этого типа соединений. Среди заслуживающих внимания способов их получения следует отметить реакцию хлорформилирования 2-замещенных имидазолин-5-онов [2] реагентом Вильсмейера-Хаака, которая, хотя и отличается препаративной простотой, но требует применения труднодоступных алкилимидаатов для получения исходных имидазолин-5-онов.

Нами разработан более простой и удобный одностадийный синтез 1-алкил(арил)-4-хлор-5-формилимидазолов на основе 2-аминозамещенных ацетамидов. Показано, что последние реагируют со смесью ДМФА и POCl_3 в мольном соотношении 1:2 при 90°C с образованием 1-замещенных 4-хлор-1Н-имидазол-5-карбальдегидов с выходами 45-54%. Достоверно допустить, что взаимодействие осуществляется через стадию промежуточных 1-замещенных 5-[(диметиламино)метил]имидазолин-4-онов, которые подвергаются дальнейшему хлорированию и гидролизу в целевые соединения. Такое предположение нашло подтверждение в результате специально проведенного эксперимента, позволившего выделить из реакционной смеси 1-(4-толил)-5-[(диметиламино)метил]имидазолин-4-он при соотношении ДМФА- POCl_3 , 1:1.



R = *n*-Bu, Bn, Ph, 2-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2,5-Me₂C₆H₃, 1-C₁₀H₇.

Предложенный вариант формирования имидазольного цикла с одновременным введением альдегидной группы является достаточно перспективным и позволяет получать 4-хлор-5-формилимидазолы не только с алкильными, но и с арильными заместителями в положении 1 имидазола.

Состав и строение всех полученных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК, ЯМР¹H и ¹³C спектров.

Литература

1. Larsen R.D., King A.O., Chen Ch.Y. et. al., *J. Org. Chem.*, **59** (21), 6391 (1994).
2. Griffiths G.J., Hauck M.B., Imwinkelried R. et. al., *J. Org. Chem.*, **64** (21), 8084 (1999).

Синтез новых азакрасителей на основе пиразолопиримидина

Чувашлёв А.С., Крыльский Д.В.

Воронежский государственный университет, Университетская пл., 1
г. Воронеж, 394006, Россия e-mail alextsh@yandex.ru

Получение новых красителей является одним из перспективных направлений органического синтеза, что обусловлено поиском экологически безопасных и экономически привлекательных методов синтеза соединений данного типа.

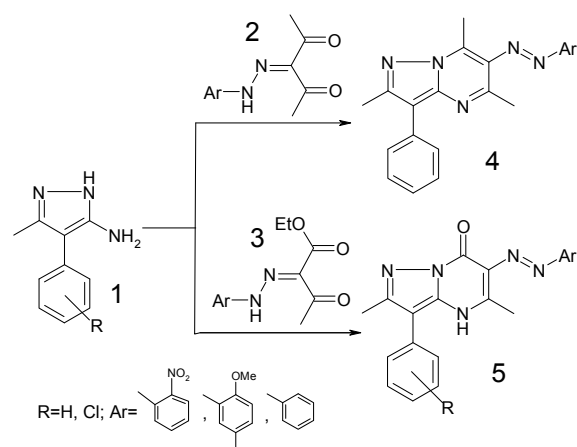
Было выяснено, что взаимодействие пентан-2,3,4-трион-3-арилгидразонов (2) и этил-3-оксо-2-(арилгидразон)бутанатов (3), полученных в ходе реакции азосочетания солей диазония с ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром соответственно, с аминопиразолом протекает с образованием интенсивно окрашенных соединений (4), (5). Причем при использовании в качестве метиленактивного соединения ацетилацетона циклизация полученного пентан-2,3,4-трион-3-фенилгидразона протекает в условиях основного катализа и приводит к образованию соединения (4), окрашенного в оранжевый цвет.

Циклизация же этил-3-оксо-2-(арилгидразино)бутаноатов (**3**) с аминопиразолом (**1**) протекает в уксусной кислоте и приводит к образованию более интенсивно окрашенных соединений (**5**).

Установлено, что наличие акцепторных заместителей (нитрогруппа) в бензольном

кольце азакомпоненты приводит к смещению окраски соединения в коротковолновую область спектра. Введение же донорных заместителей (метоксигруппа, метил) способствует смещению цветности в длинноволновую область.

Введение атома хлора в бензольное кольцо исходного аминопиразола на изменение окраски полученного соединения влияния не оказало.



Приведенные соединения получены с хорошими выходами. Строение указанных веществ подтверждено ЯМР ^1H спектрами.

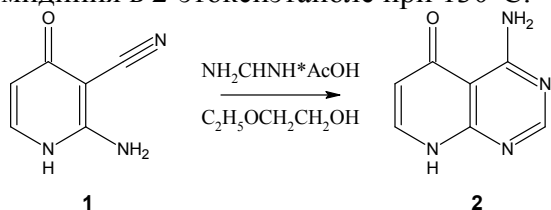
Синтез гетероциклических систем на основе 2-амино-4-алкоксиникотинитрилов.

Чудинов М.В., Лукин А.Ю., Журило Н.И.

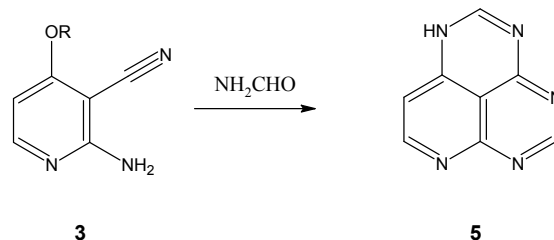
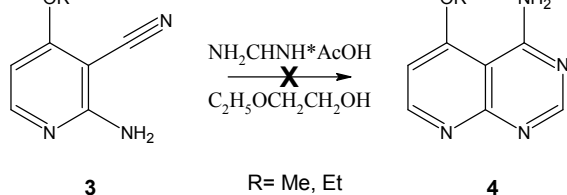
Московская Государственная Академия Тонкой Химической Технологии им. М.В. Ломоносова,
пр.Вернадского, 86, Москва, 117571, Россия; e-mail: mikolajan@mail.ru

Аналоги нуклеозидов с неприродными гетероциклическими основаниями широко применяются в терапии рака и вирусных заболеваний. В частности, производные пиридо[2,3-*d*]пиримидина демонстрируют широкий спектр биологической активности [1-3]. Это определило наш интерес к синтезу этих соединений.

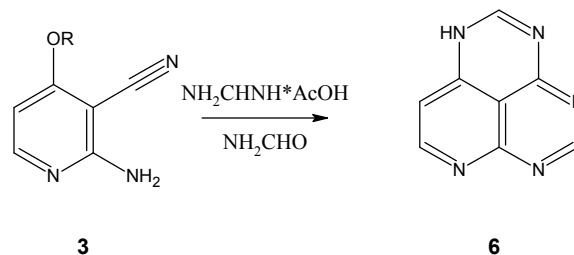
Ранее описанный способ получения 4-амино-5-оксо-8*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидина **2** [3] включает реакцию 2-амино-3-циано-1*H*-пиридо-4-она **1** со значительным избытком ацетата формамидиния в 2-этоксиэтаноле при 130°C.



Мы предположили, что в аналогичных условиях 2-амино-4-алкоксиникотино-нитрилы **3** будут реагировать с ацетатом формамидиния, образуя соответствующие 5-алкоксипиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-амины **4**, однако реакция приводила к смеси неидентифицируемых продуктов.



Неожиданным образом нагревание нитрила **3** с избытком ацетата формамидина в формамиде приводит не к амину **4**, а к совершенно другой гетероциклической системе – конденсированному трициклическому 1*H*-1,3,4,6,7-пентаазафеналену, выделенному из реакционной смеси с выходом около 60%.



Строение полученных соединений было подтверждено спектрами ¹H-ЯМР, масс-спектрами и элементным анализом.

Литература

1. Pietrzkowski et al., US Patent 7081449 (2006).
2. Boshra H. Rizkalla et al., J. Org. Chem., 37, 3980-3985, (1972).
3. Wang et al., J. Med. Chem., 43, 3704-3713, (2000).

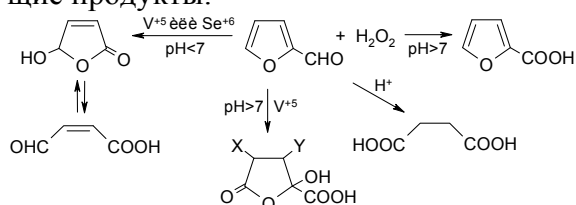
Кипячение соединений **3** в формамиде в инертной атмосфере приводит с выходом около 30% к соответствующим 5-алкоксипиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-олам **5**.

Новые реакции фурфурола в системах, содержащих водный пероксид водорода

Шабунина В.А., Яковлев М.М., Посконин В.В.

Кубанский государственный технологический университет, ул. Московская, 2
Краснодар, 350072, Россия e-mail yposkonin@mail.ru

Ранее нами и нашими коллегами из КубГТУ были изучены реакции окисления фурфурола водным H_2O_2 в присутствии катализаторов различного типа (соединений V, Se и в условиях кислотного автокатализа) [1-5]. Характерно, что эти реакции протекают с различной направленностью, но во всех случаях преимущественно образуются C_4 -, C_5 -моно- и дикарбоновые кислоты, среди которых основными являются следующие продукты:



С целью выявления новых синтетических возможностей перекисного окисления фурфурола нами начато исследование его новых реакций с водным H_2O_2 в ранее не изученных реакционных системах – в условиях электролиза и в аммиачно-щелочных растворах в присутствии ванадиевых катализаторов.

Установлено, что новые реакции окисления фурфурола существенно отличаются от ранее изученных по характеру процесса и по составу основных продуктов. Как в условиях электролиза, так и в системе « $\text{NH}_4\text{OH} - \text{Na}_2\text{CO}_3 -$

VOSO_4 » на начальных стадиях процесса не наблюдается накопление органических пероксидов, характерное для описанных в литературе реакций фурфурола с H_2O_2 . Кинетические кривые расходования реагентов в электрохимической реакции свидетельствуют о принципиальном отличии ее механизма от механизма окисления фурфурола в отсутствие постоянного электрического тока.

Кроме того, обе исследуемые реакции протекают с новой направленностью, причем в каждом случае основными являются ранее не известные вещества не-кислотного характера. Предварительное исследование их структуры позволяет предположить, что продукты электрохимического окисления относятся к оксо-, гидроксисоединениям, а продукты реакции в аммиачно-щелочной среде содержат также амидную или аминогруппу.

Литература

1. Кульневич В.Г., Бадовская Л.А., *Усп. химии*, 44(7), 1256 (1975).
2. Гаврилова С.П., Кульневич В.Г., Бадовская Л.А., *Кин. и кат.*, 20(5), 1338 (1979).
3. Посконин В.В., Бадовская Л.А., *ХГС*, 11, 1462 (1991).
4. Посконин В.В., Бадовская Л.А., *ЖОрХ*, 30(7), 1001 (1994).

Синтез цианамино-1,3,5-триазинов и их реакции

Шашева Е.Ю.¹, Викрищук Н.И.¹, Викрищук А.Д.², Попов Л.Д.¹, Зубенко А.А.³, Михайлов И.Е.²

¹Южный федеральный университет, ул. Зорге, д. 7

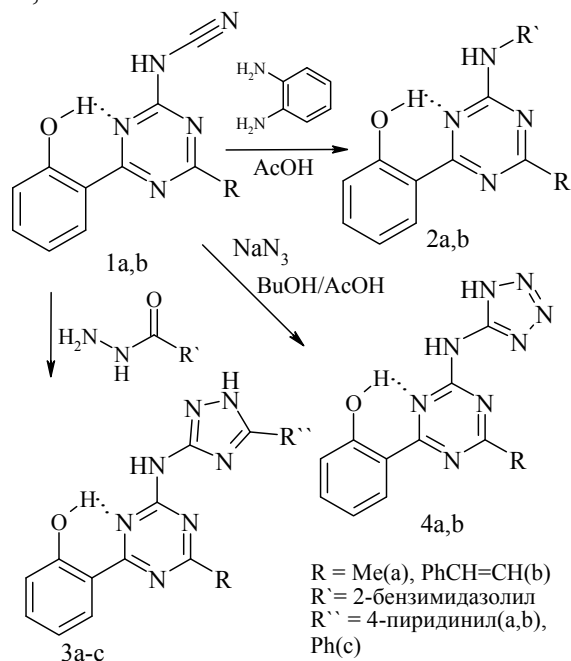
Ростов-на-Дону, 344090, Россия, e-mail natvi2004@mail.ru

²Южный научный центр Российской академии наук, Ростов-на-Дону

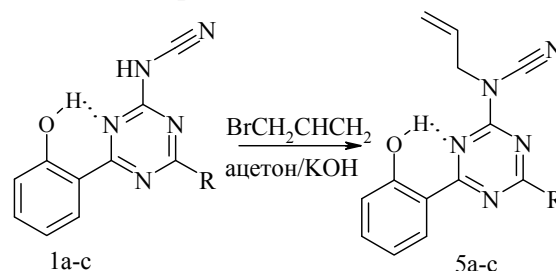
³ГНУ СКЗНИИВИ, г Новочеркасск

Производные 1,3,5-триазинов известны как гербициды, фунгициды и противотуберкулёзные препараты [1-3], среди гетероциклических соединений этого класса обнаружены противовирусные и антипаразитарные агенты [4,5]. Кроме того, цианамино-1,3,5-триазины легко образующиеся из перхлоратов 4-оксо-1,3-бензоксазиния под действием цианогуанидина [6], содержат в своей структуре высокореакционные группы, что делает их удобными объектами для синтеза различных ранее не известных гетероциклических ансамблей.

Для расширения круга потенциальных фармпрепаратов взаимодействием цианамино-1,3,5-триазинов с *o*-фенилендиамином, гидразидами кислот и азидом натрия нами синтезированы новые бис-гетероциклические амины 2a,b, 3a-c и 4a,b.



Являясь NH-кислотами цианамино-1,3,5-триазины под действием КОН образуют соответствующие соли, алкилирование которых, например, бромистым аллилом приводит к ожидаемым N-аллилцианотриазином.



Состав и строение полученных нами соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК- и ЯМР ¹Н спектроскопии.

Работа выполнена при поддержке гранта РНП 2.1.1.2371.

Литература

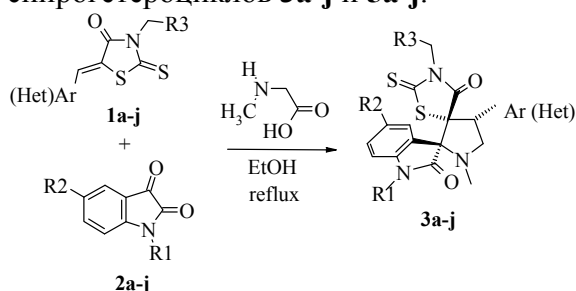
1. Bayer H, Cook R, von Meyer W., Пат. ЮАР, 1971, 7004373.
2. Мельников Н.Н. Химия и технология пестицидов, Москва, 1974, С. 668.
3. Мур В.И., Успехи химии, 33, 182, (1964).
4. Golankiewich B., Januszczyk P., Ikeda S., Balzarini J., Clercq E., J. Med. Chem, 38(18), 3558, (1995).
5. Baliani A., Bueno G.J, Stewart M.L., V. Yardley, R. Brun, M.P. Barrett, H. Gilbert, J. Med. Chem, 48(17), 5570, (2005).
6. Шашева Е.Ю., Дисс. ...канд. хим. наук., Ростов-на-Дону, 2008, С. 108.

Бис-спирооксиндолы: получение и механизм реакции.

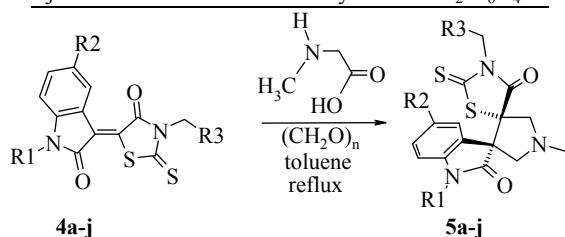
Швец А.А., Курбатов С.В., Клецкий М.Е., Камалетдинов И.Ф.

Южный федеральный университет, ул. Зорге, 7
Ростов-на-Дону, 344090, Россия e-mail: shvets_aa@yandex.ru

Разработаны и методами синтетического, спектрального и квантово-химического эксперимента исследованы два подхода к формированию спиро[индолин-3,3'-пирролидинового] ядра посредством [3+2] диполярного циклоприсоединения азометин-илидов, генерируемых *in situ* методом декарбоксилирования, для синтеза бис-спирогетероциклов **3a-j** и **5a-j**.



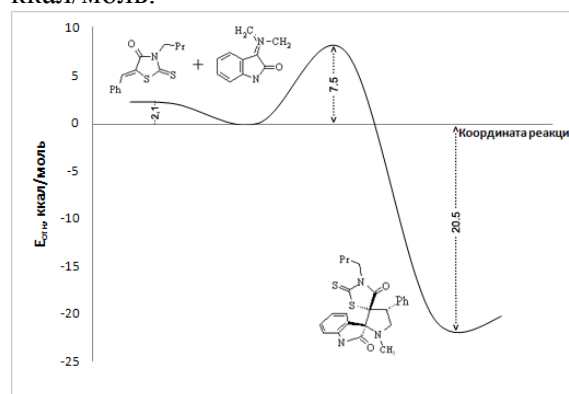
	R ¹	R ²	R ³	Ar(Het)
a	CH ₃	CH ₃	furan-2-yl	furan-2-yl
b	CH ₃	H	furan-2-yl	Ph
c	H	F	furan-2-yl	pyridin-2-yl
d	CH ₃	F	furan-2-yl	pyridin-3-yl
e	H	H	furan-2-yl	3-NO ₂ -C ₆ H ₄
f	CH ₃	Cl	furan-2-yl	pyridin-4-yl
g	CH ₃	Cl	C ₆ H ₄ 5-OCH ₃	pyridin-3-yl
h	CH ₃	F	Ph	pyridin-3-yl
i	CH ₃	F	vinyl	3-FC ₆ H ₄
j	H	Br	furan-2-yl	3-NO ₂ -C ₆ H ₄



	R ¹	R ²	R ³
a	H	H	vinyl
b	H	H	Ph
c	CH ₃	Cl	furan-2-yl
d	H	Br	furan-2-yl
e	H	Cl	vinyl
f	H	Br	vinyl
g	CH ₃	F	Ph
h	H	OCH ₃	Ph
i	H	CH ₃	furan-2-yl
j	CH ₃	CH ₃	furan-2-yl

Циклоприсоединение протекает с высокими выходами регио- и диастереоселективно, что подтверждено данными резонансной спектроскопии ЯМР-¹H и ¹³C. Пространственное строение циклоаддуктов **3a** и **5a** было определено методом РСА.

Механизм реакции был исследован с помощью квантово-химических DFT-расчетов в базе B3LYP/6-31G** как для газовой фазы, так и для растворителя. По данным расчетов, присоединение азометин-илидов протекает согласованно. Реакция характеризуется низким энергетическим барьером, равным, например, в газовой фазе 7.5 ккал/моль и энергетическим эффектом 20.5 ккал/моль.



Амидофосфитный реагент для получения олигонуклеотидов, меченных по 5'-концу индокарбоцианиновым красителем

Шершов В.Е., Трушин Д.Д., Кузнецова В.Е., Тимофеев Э.Н., Наседкина Т.В., Чудинов А.В.

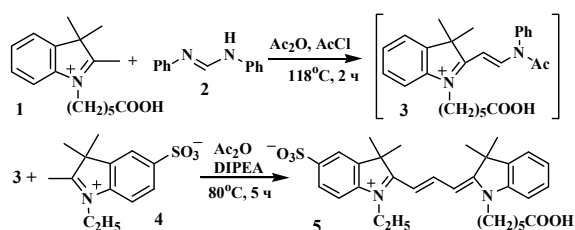
Учреждение Российской академии наук Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН
Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32. E-mail: chud@eimb.ru

Нуклеиновые кислоты, содержащие флуоресцентный краситель, нашли широкое применение в молекулярной биологии, в том числе в технологии биологических микрочипов. Данная работа посвящена синтезу амидофосфитного реагента, позволяющего проводить мечение олигонуклеотидов при помощи индокарбоцианинового красителя в автоматическом режиме.

Краситель должен растворяться в органических растворителях, содержать гидроксильную группу, предназначенную для последующего получения амидофосфита, и защищенную первичную алифатическую аминогруппу, используемую для дальнейшей иммобилизации флуоресцентно меченых олигонуклеотидов в гелевые ячейки биочипа.

Синтез цианинового красителя **5** основан на двухстадийной конденсации соответствующих солей индолениния **1**, **4** и *N,N'*-дифенилформамидина **2** (схема 1). Первую стадию проводили в уксусном ангидриде с добавлением ацетил хлорида, а на второй стадии в качестве конденсирующего агента использовали DIPEA.

Схема 1

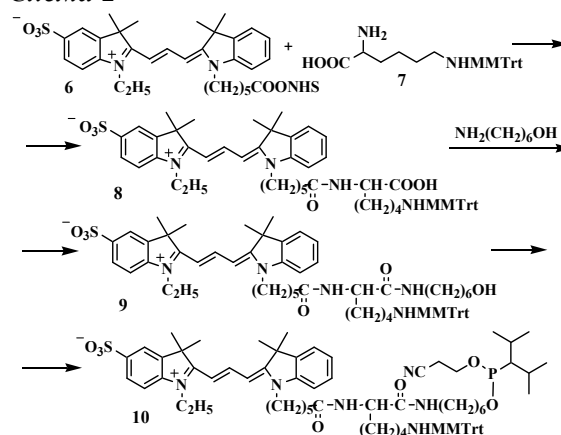


Краситель **5** выделяли обращено-фазовой хроматографией (RP-18) в системе MeCN-0.05M триэтиламмоний-ацетатный буферный раствор градиентным элюированием от 0 до 50% MeCN.

Для проведения реакции конденсации красителя **5** с защищенной аминокислотой **7** проводили предварительную акти-

вацию карбоксильной группы красителя при помощи *N*-гидроксисукцинимидом в присутствии HBTU в DMF с добавлением DIPEA (схема 2).

Схема 2



Получение продукта **9** проводили реакцией конденсации производного красителя с лизином **8** и 6-аминогексанола в DMF, используя в качестве конденсирующего реагента HBTU. Соединения **8** и **9** выделяли обращено-фазовой хроматографией (RP-18) в системе MeCN-0.05M триэтиламмоний гидрокарбонатный буферный раствор с выходами 85% и 90% соответственно. Строение всех промежуточных и целевых соединений подтверждено данными ЭСП, MALDI-TOF и ¹H-ЯМР спектроскопии.

Полученный спирт **9** далее фосфитируют бис(диизопропиламино)-2-цианоэтоксифосфином с образованием амидофосфита **10**, который далее использовали в автоматическом ДНК-синтезаторе для получения 5'-меченных олигонуклеотидных зондов.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ №08-04-01371-а и №08-04-01480-а.

Первый пример медь(II) промотируемого гидроксирования бензоксазольного цикла в условиях электрохимического синтеза

Шмакова Т.О.¹, Уфлянд И.Е.¹, Лысенко К.А.², Симаков В.И.³, Ивахненко И.Е.⁴,
Бурлов А.С.⁴, Ураев А.И.⁴, Васильченко И.С.⁴, Гарновский Д.А.⁵, Антипин М.Ю.²,
Гарновский А.Д.⁴

¹ Педагогический институт ЮФУ, ул. Садовая, 35, 344010, Ростов-на-Дону, Россия

² Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН, ул. Вавилова, 28, 119991, Москва, Россия

³ Химический факультет ЮФУ, ул. Зорге, 7, 344090, Ростов-на-Дону, Россия

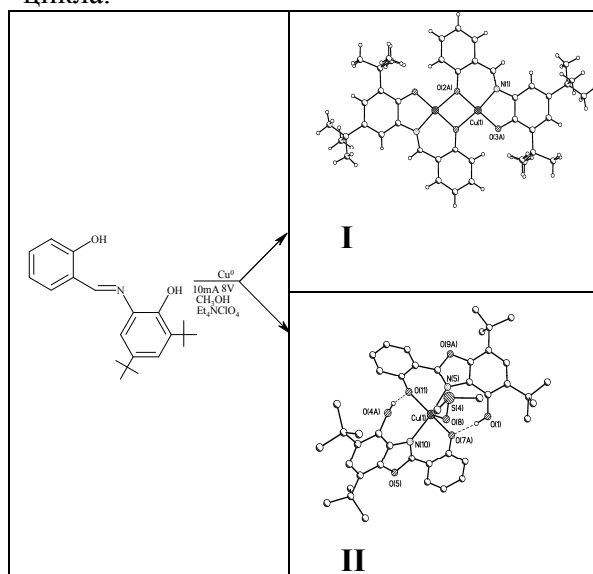
⁴ Институт физической и органической химии ЮФУ, пр. Стачки, 194/2, 344090, Ростов-на-Дону, Россия

⁵ Южный научный центр РАН, ул. Чехова, 41, 344006, Ростов-на-Дону, Россия

Электрохимическое растворение медного анода в среде метанола в присутствии стерически затрудненных оснований Шиффа N-(3,5-ди-*трет*-бутил-2-гидроксисалицилалальдимино) (H₂L) приводит к получению двух типов соединений – биядерным продуктам (I) и мооядерным комплексам дигидроксibenзоксазола (II). Предполагается, что реакция гидроксирования протекает через стадию образования оксо-димера с последующей внутримолекулярной нуклеофильной атакой кислородом мостикового фрагмента углерода в положении 4 ароматической части бензоксазольного цикла.

Координационные соединения были охарактеризованы данными С, Н, N элементного анализа, ИК спектроскопии и результатами температурной (300 – 2К) магнетохимии (для I величина обменного параметра $-2J = 488 \text{ cm}^{-1}$). Структуры обоих типов комплексов были установлены методом РСА.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Президента РФ (НШ-363.2008.3), РФФИ 07-03-00256 а, 07-03-00710 а, 08-03-00154, программы «Развитие сети национальных университетов», Программа № 8 РАН и программы «Развитие сети национальных университетов».



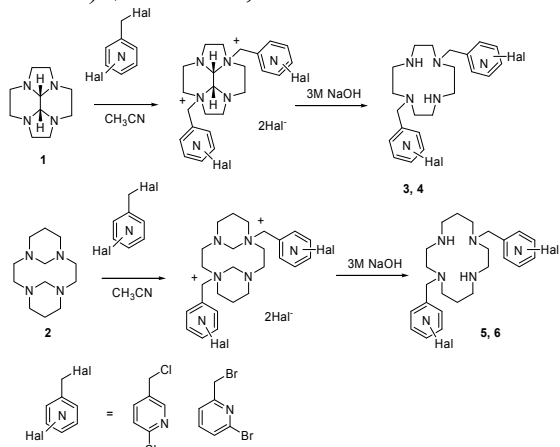
Палладий-катализируемое аминирование в синтезе бисмакроциклических соединений, содержащих фрагменты циклена, циклама и пиридина.

Шухаев А.В., Аверин А.Д., Белецкая И.П.

Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет
Ленинские горы, 119991, Москва, e-mail tonygroove@gmail.com

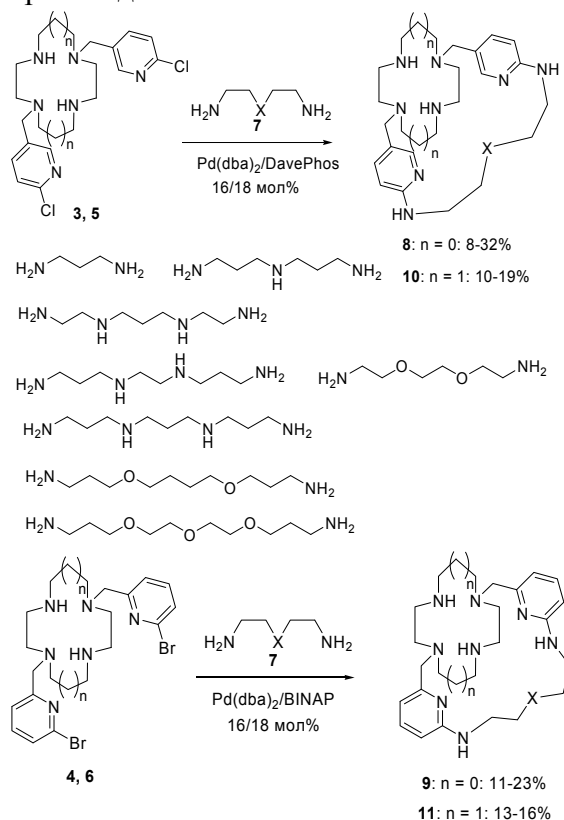
Недавно нами найден удобный метод синтеза бис- и трисмакроциклических соединений, содержащих один или два фрагмента циклена, посредством Pd-катализируемого аминирования транс-ди(3-бромбензил)циклена линейными полиаминами [1].

Взаимодействием цис-глиоксаль-циклена **1** и формальдегид-циклама **2** с 2-(хлорметил)-5-хлорпиридином и 2-(бромметил)-6-бромпиридином синтезируются транс-бис(галогенпиридинилметил)-циклены **3**, **4** и транс-бис(галогенпиридинилметил)цикламы **5**, **6**.



При реакции соединений **3-6** с линейными полиаминами **7** в условиях палладиевого катализа получены соответствующие бисмакроциклы **8-11**. Найдено, что в реакциях хлорпиридинил-метилзамещенных циклена и циклама **3** и **5** эффективен 2-дидецилгексилфосфино-2'-диметиламино-бифенил (DavePHOS) в качестве фосфинового лиганда, в то время как в реакциях хлорпиридинил-метилзамещенных циклена и циклама **4** и **6** должен быть использован BINAP. Выходы целевых макроциклов в значительной степени зависят как от строения полиаминов, так и от заместителей в тетраазамакроциклах: выходы

больше для оксадиаминов, чем для тетрааминов, производные циклена **3**, **4** дают в целом лучшие выходы макроциклов, чем производные циклама **5**, **6**, кроме того, хлорпиридинилпроизводные **3** и **5** более эффективны, чем бромпиридинилпроизводные **4** и **6**.



Работа выполнена при поддержке грантами РФФИ 06-03-32376 и 08-03-00628.

Литература

1. Averin A.D., Shukhaev A.V., Buryak A.K., Denat F., Guillard R., Beletskaya I.P. *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49, 3950–3954.

Реакция прямого фенилирования нуклеогенными катионами как метод синтеза неизвестных и труднодоступных гетероциклических соединений, меченных тритием

Щепина Н.Е.¹, Аврорин В.В.², Бадун Г.А.³, Льюис С.Б.⁴, Александрова Г.А.¹

¹ Естественнаучный институт Пермского государственного университета, ул. Генделя, д. 4, Пермь, 614990, Россия e-mail: neshchepina@mail.ru

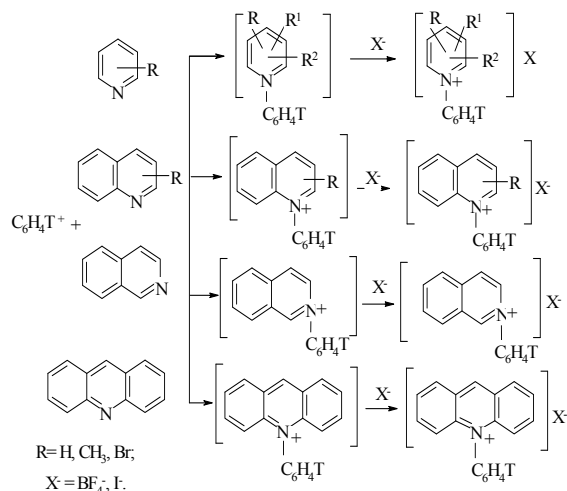
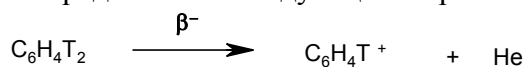
² Санкт-Петербургский государственный университет, Университетский проспект, д. 26, Санкт-Петербург, Петродворец, 198504, Россия e-mail: niichem@chem.spbu.ru

³ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Ленинские Горы, 1, корп. 3, Москва, ГСП-2, 119992, Россия e-mail: badun@radio.chem.msu.ru

⁴ James Madison University, Harrisonburg, VA, 22807, USA e-mail: lewisb@jmu.edu

Шестичленные азотсодержащие гетероциклические соединения, и в первую очередь N-замещенные производные, являются крайне важными объектами биологических исследований. Арсенал современных лекарственных веществ невозможно представить без различных четвертичных пиридиниевых солей. Для изучения биологических процессов, протекающих с участием пиридинового кольца, а также для изучения метаболизма лекарственных веществ в организме крайне важным и перспективным является использование меченых соединений. К сожалению, во многих случаях синтез сложных биологически активных объектов с фиксированной тритиевой меткой является крайне сложным и трудоемким. Прямые методы фенилирования азота в производных пиридина отсутствуют. Применение разработанного ядерно-химического метода синтеза позволило нарушить классические представления и осуществить прямое фенилирование атома азота в производных пиридина нуклеогенными фенил-катионами и, соответственно, провести одностадийный синтез меченых тритием неизвестных и труднодоступных N-фенилзамещенных пиридиниевых соединений.

Свободные фенил-катионы генерируются при самопроизвольном β-распаде трития в составе многократно тритированного бензола. Схема синтеза может быть представлена следующим образом:



Разработанным ядерно-химическим методом в одну стадию были синтезированы различные неизвестные N-фенильные производные пиридина, хинолина, изохинолина и акридина, меченные тритием. Проведенные биологические исследования выявили, что многие соединения являются перспективными антибактериальными средствами в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Наличие тритиевой метки позволило провести детальные исследования механизмов протекающих электрофильных реакций в случае пиридина и 4-пиколина.

Грант РФФИ № 07-03-00881.

4,5-Дигидро-3H-пиразолы в синтезе диаминов и тетрааминов

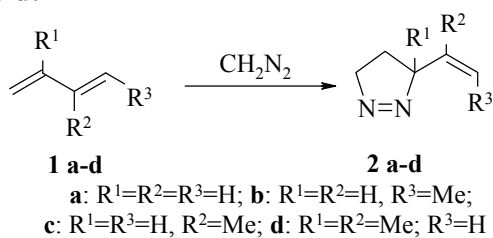
Яковлев К.В., Петров Д.В.

Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук
просп. Октября, 71, Уфа, 450054, Россия e-mail: dokichev@anrb.ru

Пропилендиаминовый фрагмент – элемент структуры многих физиологически активных соединений, оказывающих воздействие на центральную нервную систему, такого, например, как антидепрессант имипрамин [1].

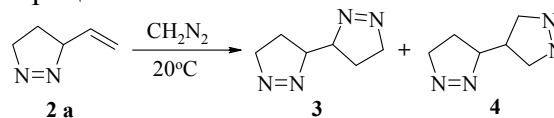
Одним из удобных подходов к получению диаминов и тетрааминов является применение реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диазосоединений к 1,3-диенам с последующим гидрированием образующихся пиразолинов.

В настоящей работе представлены результаты исследований реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диазосоединений к 1,3-диенам и реакции каталитического гидрирования пиразолинов и бипиразолина. Установлено, что взаимодействие четырехкратного мольного избытка бутадиена, пиперилена, изопрена и 2,3-диметил-1,3-бутадиена с CH_2N_2 при 20 °С в диэтиловом эфире приводит к 3-винил-, *цис*-3-[(1E)-проп-1-ен-1-ил]-, 3-изопропенил-3-метил- и 3-изопропенил-4,5-дигидро-3H-пиразолам **2 a-d**.

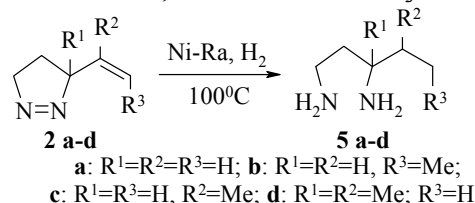


Необходимо отметить, что в случае бутадиена реакция сопровождается образованием 4,4',5,5'-тетрагидро-3H,3'H-3,3'-бипиразола **3** с выходом 30 %. В выбранных условиях взаимодействие

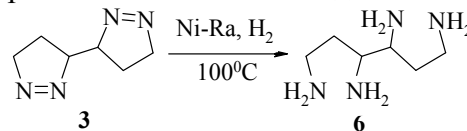
3-винил-4,5-дигидро-3H-пиразола с CH_2N_2 протекает неселективно и дает гетероциклы **3** и **4**.



Установлено, что каталитическое гидрирование 3-винил- **2a**, *цис*-3-[(1E)-проп-1-ен-1-ил]- **2b**, 3-изопропенил-3-метил- **2c** или 3-изопропенил-4,5-дигидро-3H-пиразола **2d** в присутствии никеля Ренея в среде CH_3OH в автоклаве приводит с выходом 90-99% к 1,3-диаминопентану **5a**, 1,3-диаминогексану **5b**, 1,3-диамино-4-метилпентану **5c** или 1,3-диамино-3,4-диметилпентану **5d**.



Восстановление 4,4',5,5'-тетрагидро-3H,3'H-3,3'-бипиразола **4** дает 1,3,4,6-тетрааминогексан **6** с выходом 95 %.



Таким образом, на основе доступных 1,3-диенов разработан метод синтеза 1,3-пропилендиаминов и 1,3,4,6-тетрааминогексана.

Литература

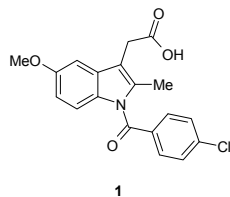
1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков: Торсинг, 1998, 1, 95.

Синтез броминдометацинов и их производных

Яманушкин П.М., Митькин О.Д., Иващенко А.В.

Исследовательский Институт Химического Разнообразия, ул. Рабочая, д.2, к.1а
Химки, Московская обл., 141401, Россия e-mail: yamanushkin@gmail.com

Индометацин **1**, известный с 1963 года [1,2] является одним из наиболее активных нестероидных противовоспалительных препаратов. Однако при его большом прикладном значении химия индометацина исследована недостаточно.



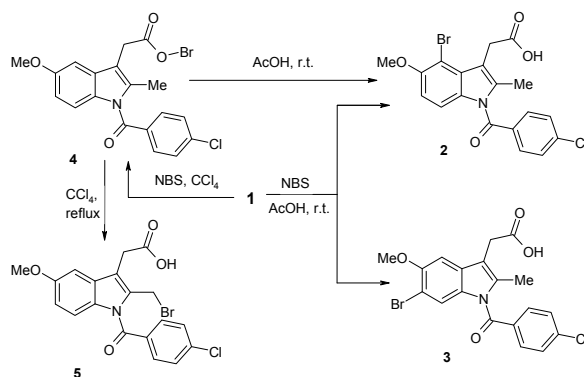
Целью настоящей работы явилось изучение реакций бромирования индометацина **1**, так как наличие атома брома в молекуле дает возможность легко водить различные функциональные группы для получения широкого спектра замещенных индометацинов, обладающих потенциальной биологической активностью.

В связи с тем, что реакция бромирования индометацина может протекать как в ароматическое кольцо, так и в метильную или метиленовую группу во 2-м и 3-м положениях, большинство бромирующих агентов реагируют избирательно.

Наилучшие результаты удалось достичь, используя *N*-бромсукцинимид, позволяющий проводить селективное бромирование в зависимости от условий реакции. Так, при проведении реакции в уксусной кислоте при комнатной температуре наблюдается замещение атома водорода в ароматическом кольце с образованием 4-бром- **2** и 6-бром- **3** производных. А при использовании CCl_4 образуется устойчивый гипобромангидрид **4**. Последний сам может рассматриваться как бромирующий агент [3].

Нами было установлено, что в уксусной кислоте атом брома гипобромита **4** мигрирует в четвертое положение

ароматического кольца уже при комнатной температуре, что дает возможность селективного синтеза 4-броминдометацина **2** с высоким выходом, а при кипячении его в CCl_4 миграция атома брома происходит в метильную группу во втором положении с образованием 2-(бромметил)индометацина **5**.



Полученные бромпроизводные **2**, **3**, **5** дают возможность легко заменять подвижный атом брома различными функциональными группами, меняя потенциальные фармакологические свойства индометацина в широком спектре. Так, мы показали, что подвижный бром в соединении **5** легко замещается аминами и подвергается гидролизу с возможностью последующей лактонизации.

В результате этой работы разработаны селективные методы бромирования индометацина и пути синтеза новых его производных, интересных с позиций медицинской химии.

Литература

1. T.Y. Shen et al, *J. Am. Chem. Soc.*, 85 (4), 488 (1963).
2. F.D. Hart, P.L. Boardman, *Brit. Med. J.*, 2, 965 (1963).
3. J.R. Barnett, L.J. Andrews, R.M. Keffer, *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (17), 6129 (1972).

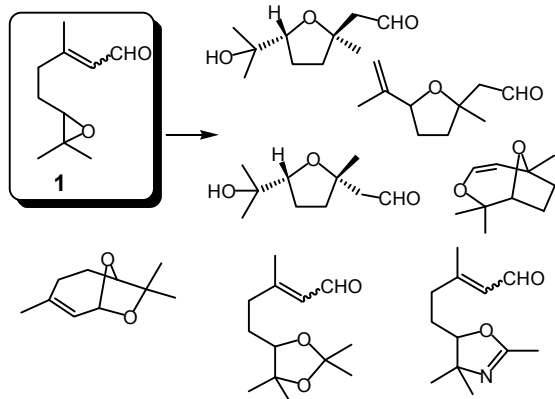
Гетероциклические соединения на основе эпоксипроизводных терпенового ряда

Яровая О.И., Саломатина О.В., Корчагина Д.В., Бархаш В.А.

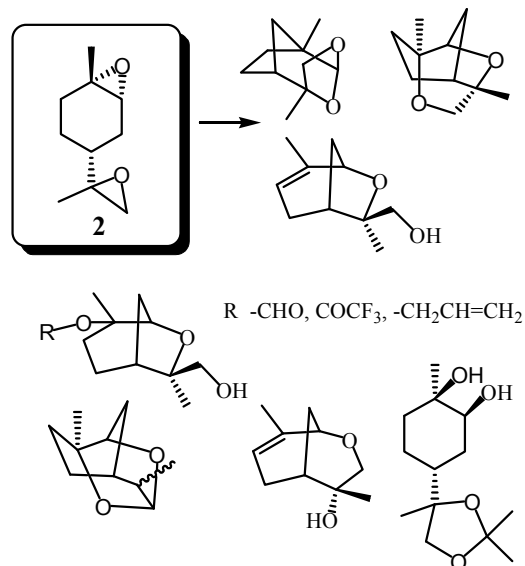
Новосибирский институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской Академии наук, 630090, Новосибирск-90, пр. Лаврентьева, 9, Россия; e-mail: ooo@nioch.nsc.ru

Интерес исследователей к химическим превращениям терпеновых соединений и их кислородсодержащих производных обусловлен доступностью, структурным разнообразием, конформационной подвижностью и химической лабильностью этого класса веществ, что позволяет получать на их основе продукты самого разнообразного строения. Нами исследованы кислотно-катализируемые реакции эпоксипроизводных цитраля, диэпоксидов лимонена, терпинолена и аллоцимена.

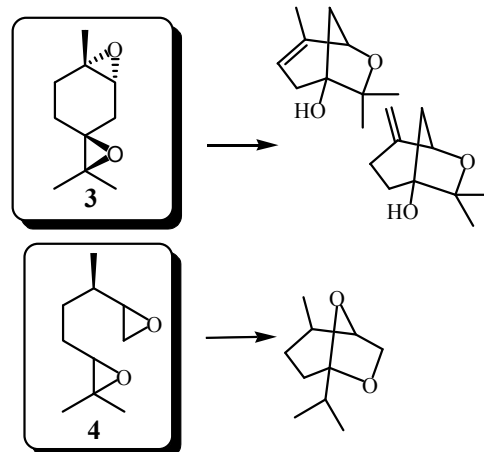
Основное направление реакций 6,7-эпоксидов цитраля (**1**) - изомеризации, приводящие к кетоальдегидам, замещенным тетрагидрофуранам и бициклическим простым эфирам; в межмолекулярных реакциях происходит образование соединений, содержащих пятичленные гетероциклы.



Превращения диэпоксидов R(+)-лимонена (**2**), проходящие в условиях «организованной среды» приводят к образованию би- и трициклических соединений, являющихся результатом внутримолекулярных циклизаций, в гомогенных кислых средах происходит образование замещенных 6-окса-бицикло[3.2.1]октановых систем.



Внутримолекулярные перегруппировки диэпоксипроизводных терпинолена (**3**) также приводят к образованию производных 6-окса-бицикло[3.2.1]октана, а превращения диэпоксидов аллоцимена (**4**) к бициклическим простым эфирам с 6,8-диокса-бицикло[3.2.1]октановым остовом.



Структуры всех полученных продуктов установлены на основе спектров ЯМР и масс спектров высокого разрешения.

Синтез и свойства окта(*трет*-бутил)тетра(1,4-дiazепино)порфиразина

Тараканов П.А.,¹ Кумеев Р.С.,² Стужин П.А.¹

¹Ивановский государственный химико-технологический университет
153000, Иваново, пр. Ф. Энгельса, 7; e-mail: stuzhin@isuct.ru

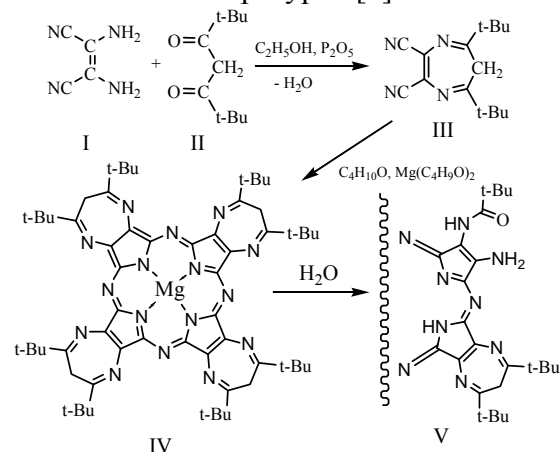
²Институт химии растворов РАН, 153045, Иваново, Россия

Порфириновые макрогетероциклы находят всё расширяющееся применение в медицине, например, в онкологии при фотодинамической терапии и для флуоресцентной диагностики. На сегодняшний день применяются прежде всего порфирины природного происхождения, что значительно ограничивает возможности фотодинамических методов. Нам видится, что одной из перспективных синтетических систем могут явиться diaзепиноаннелированные порфиразины. Они объединяют в себе две хромофорные системы, способные к люминесценции, проявление которой зависит от pH среды. Благодаря наличию diaзепинового фрагмента можно ожидать также повышенную метаболическую активность данного типа порфиразинов.

Ранее был описан фенилзамещённый тетра(1,4-diazепино)порфиразин [1]. В настоящей работе впервые получен 2,4,8,10,14,16, 20,22-окта(*трет*-бутил)тетра(1,4-diazепино)порфиразина-томагний(II) (IV). Синтез был осуществлён темплатной тетрамеризацией динитрила (III), полученного конденсацией диаминалеонитрила (I) и 2,2,6,6-тетраметил-3,5-гептандиона (II).

1,4-Diazепинам свойственна 1*H*/6*H* таутомерия. Как в динитриле (III), так и в порфиразине (IV) доминирует 6*H* форма, о чем свидетельствует проявление в ПМР спектрах резонанса протонов CH₂ группы в виде одиночного уширенного сигнала (при 3.6-3.7 м.д.), который сужается при повышении температуры вследствие быстрой инверсии 1,4-diazепинового цикла. Это отличает *трет*-бутилзамещённые динитрил (III) и порфиразин (IV) от соответствующих фенилзамещённых, для которых инверсия diaзепинового цикла затруднена и в ПМР спектрах наблюдается дублет дублетов диастереотопных протонов CH₂

группы как при комнатной, так и при повышенной температурах [1].



Интересно отметить, что в ЭСП продукта циклотетрамеризации динитрила (III) наряду с интенсивной *Q*-полосой порфиразина (IV) при 654 нм имеется небольшой длинноволновый максимум при 726 нм. Он может принадлежать примеси более сопряженной 1*H* формы. В пользу этого свидетельствует наличие в ПМР спектрах дополнительных сигналов – узкого при 5.7-5.8 м.д. и уширенного, положение которого зависит от температуры и растворителя (в ДМСО-*d*₆ - 6.7 м.д. при 30⁰ и 6.3 м.д. при 90⁰С, в Ру-*d*₅ – 8.25 м.д. при 0⁰ и 6.75 м.д. при 90⁰С). Эти сигналы можно отнести к СН и NH протонам 1*H*-формы, соответственно.

В присутствии *трет*-бутильных групп облегчается также расщепление аннелированных 1,4-diazепиновых колец в порфиразине (IV). Было обнаружено, что раскрытие протекает с образованием ациламинопроизводных порфиразина (V), которые могут легко окисляться кислородом воздуха с образованием секопорфиразинов и далее деградировать.

Литература

1. Donzello M. P., Ercolani C., Stuzhin P. A., Chiesi-Villa A., Rizzoli C., *Eur. J. Inorg. Chem.* 2075 (1999).

Синтез полифторбензо[f]хинолинов на основе фторированных 2-нафтиламинов

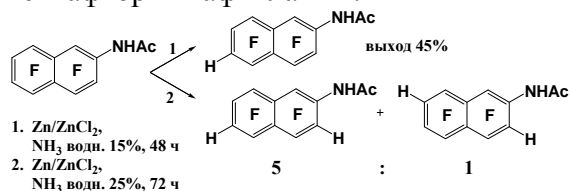
Селиванова^а Г.А., Решетов^{а,б} А.В., Штейнгарц^{а,б} В.Д.

^а Институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, пр. ак. Лаврентьева, д. 9, Новосибирск, 630090, Россия e-mail chimik1987@yandex.ru

^б Новосибирский государственный университет; ул. Пирогова, д. 2, Новосибирск, 630090, Россия.

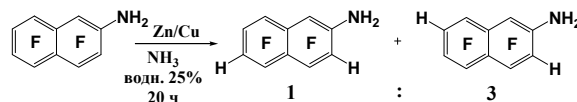
Моно- и дифторбензохинолины, содержащие фтор в карбоциклическом кольце проявляют биологическую активность [1]. Очевидными исходными соединениями для синтеза полифторбензохинолинов, по аналогии с синтезом хинолинов [2], являются полифторнафтиламины с незамещённым орто-положением по отношению к аминогруппе. Этот факт наряду с потенциальной биологической активностью самих полифторнафтиламинов [3] определили наш интерес к разработке удобного способа синтеза этих соединений.

Нами изучено восстановление гептафтор-2-нафтиламина и гептафтор-2-нафтилацетамида восстановительными системами на основе цинка в водном аммиаке. Продукт монодефторирования - 1,3,4,5,7,8-гексафтор-2-нафтилацетамид получен с выходом 45% и переведён в 1,3,4,5,7,8-гексафтор-2-нафтиламин с выходом 76%. Продукты двойного дефторирования - 1,4,5,7,8-пентафтор-2-нафтилацетамид и 1,4,5,6,8-пентафтор-2-нафтилацетамид охарактеризованы в виде смеси с суммарным содержанием 94% (1,5:1) и переведены в 1,4,5,7,8-пентафтор-2-нафтиламин и 1,4,5,6,8-пентафтор-2-нафтиламин.

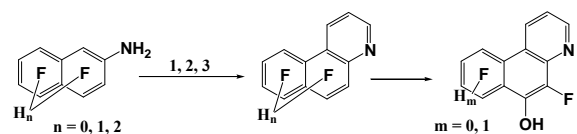


Наиболее значимым результатом исследования является обнаруженное на примере гептафтор-2-нафтиламина гидродефторирование свободных полифтораренаминов. При этом в качестве основного продукта образуется 1,4,5,6,8-пентафтор-2-нафтиламин, тогда как при восстановлении гептафтор-2-нафтилацетамида соответствующее аце-

тильное производное является минорным продуктом (соотношения в пользу основного продукта 1:3 и 5:1 соответственно, см. схемы)



На примере превращения 2-нафтиламинов, содержащих 5-7 атомов фтора, впервые показана возможность электрофильной циклизации по положению 1, занятому фтором, в условиях реакции Скраупа в присутствии и в отсутствии окислителя, с образованием соответствующих менее фторированных бензо[f]хинолинов. Превращение сопровождается нуклеофильным замещением атома фтора в положении 6 на гидроксогруппу в образующихся продуктах, имеющих атомы фтора в положениях 5 и 6. Получены 6,7,8,10-тетрафторбензо[f]хинолин, 5,7,8,9,10-пентафторбензо[f]хинолин-6-ол и 5,6,7,8,9,10-гексафторбензо[f]хинолин с выходами 25%, 46% и 4% соответственно.



1. глицерин, H_2SO_4 конц., окислитель, 140-160°C, 6-8 ч
2. глицерин, H_2SO_4 конц., 140-160°C, 6-8 ч
3. глицерин, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, 140-160°C, 6-8 ч

Литература

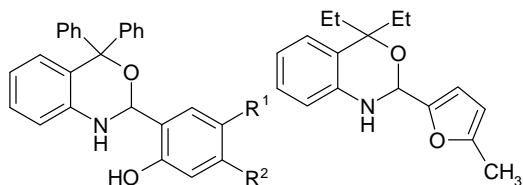
1. Saeki K., Tomomitsu M., Kawazoe Y., Momota K., Kimoto H. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44 (12), 2254-2258.
2. Oleynik I.I., Shteingarts V.D. Partially halogenated heterocycles. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 91, 25-26.
3. Bohni H., Park J.O., Suter T. WO. 24702 (2002) CA. **2002**, 136, 27941.

Азот- и кислородсодержащие гетероциклы в качестве средств защиты растений

Косулина Т.П., Бородавко А.А., Стрелков В.Д., Громачевская Е.В.

Кубанский государственный технологический университет, ул. Московская, д.2,
Краснодар, 350072, Россия e-mail kosalina@rambler.ru

Известны вещества – антидоты, обладающие способностью ослаблять токсическое действие гербицидов на сельскохозяйственные культуры. Антидоты усиливают метаболическую детоксикацию гербицида в растении, в частности, за счет повышения активности глутатион-S-трансферазной системы. Они вносятся в почву отдельно и совместно с гербицидами, а в ряде случаев используются для предпосевной обработки семян [1]. Нами проведены исследования бензоксазинов в качестве средств защиты сельскохозяйственных культур от отрицательного действия гербицида 2,4-дихлоруксусной (2,4-Д) кислоты. Антидотной активностью по отношению к 2,4-Д обладают новые соединения: 2-(3-нитрофенил)-4,4-дифенил-1,2-дигидро-4Н-3,1-бензоксазин I, 2-(3-нитро-2-бромфенил)-4,4-диметил-1,2-дигидро-4Н-3,1-бензоксазин II, 2-(5-метилфур-2-ил)-4,4-диметил-1,2-дигидро-4Н-3,1-бензоксазин III.



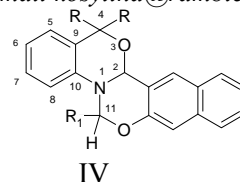
I, II

III

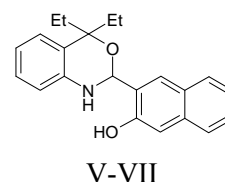
I: $R_1=NO_2$, $R_2=H$; II, III: $R_1=Br$, $R_2=NO_2$

В результате дальнейших разработок найдены новые в ряду бензоксазинов антидоты: 4,4-диэтил-1,2-дигидро-4Н-3,1-нафтоксазин IV, 4,4-дифенил-3,1-бензоксазино(1,2-с)(1,3)нафтоксазин V, 4,4-дифенил-11-метил-3,1-бензоксазино(1,2-с)(1,3)нафтоксазин VI и 4,4-диэтил-3,1-бензоксазино(1,2-с)(1,3)нафтоксазин VII.

Соединения формул V-VII получают последовательных конденсацией: вначале о-аминофенилдифенил(диэтил)-карбинола с 2-гидрокси-нафтаальдегидом, затем образовавшегося 1,2-дигидро-4Н-3,1-нафтоксазина с муравьиным и уксусным альдегидами. Полученные соединения I-VII идентифицированы по совокупности данных элементного анализа, масс-, ИК-спектроскопии и 1H ЯМР. Синтез соединений описан в [2].

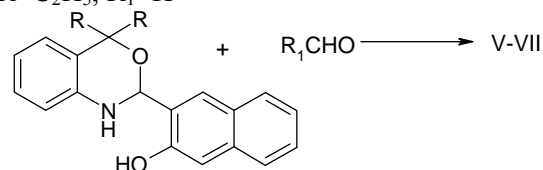


IV



V-VII

где V $R=Ph$, $R_1=H$; VI $R=Ph$, $R_1=CH_3$; VII $R=C_2H_5$, $R_1=H$



Антидотные свойства соединений I-VII обнаружены впервые, они снижают токсичность гербицида 2,4-Д для подсолнечника. Это позволяет без вреда для урожайности культурных растений использовать максимальную дозу наземного гербицида в присутствии соответствующих антидотов. При этом повышается устойчивость проростков к химическому стрессу при испытании на подсолнечнике сорта ВНИИМК 8883. Антидотный эффект определяют по увеличению длины hypocotyle и корня семян подсолнечника относительно гербицидного варианта, который принимают за контроль. Соединения I-VII при оптимальной антидотной концентрации 10^{-2} - 10^{-3} увеличивает длину hypocotyle на 24-41%, а длину корня при концентрации 10^{-4} - 10^{-5} на 30-32%. Получение новых соединений в ряду замещенных 3,1-бензоксазинов решает задачу поиска перспективных химических средств защиты растений.

Литература

- Стрелков В.Д. Поиск новых гербицидных антидотов. //Актуальные вопросы биологизации растений. Пущино, 2000. - С.152-155.
- Громачевская Е.В., Косулина Т.П., Бородавко А.А. Структура и некоторые свойства 2-[2-гидроксифенил(нафтил)]-1,2-дигидро-4Н-3,1-бензоксазинов // ХГС. 2006.- №8. - С. 1230-1238.

Экологический аспект способа синтеза бензоксазинов

Косулина Т.П., Бородавко А.А., Громачевская Е.В.

Кубанский государственный технологический университет, ул. Московская, д.2,
Краснодар, 350072, Россия e-mail kosulina@rambler.ru

Проведенные нами работы по синтезу 1,2-дигидро-3,1Н-бензоксазинов [1] осуществлены в соответствии с концепцией устойчивого развития и отвечают большинству принципов нового философского веяния «Green Chemistry» [2], сформулированного Полом Анастасом.

Принцип 1. Лучше предотвращать образование выбросов и побочных продуктов, чем заниматься их утилизацией, очисткой или уничтожением.

Для достижения высоких выходов продуктов конденсации аминспиртов с карбонилсодержащими соединениями и ускорения процесса используют вредные катализаторы, такие, как эфират трехфтористого бора, летучие токсичные органические растворители (бензол 2 класс опасности), благодаря которым азеотропной перегонкой с водой смещают равновесные процессы в сторону образования целевого продукта. Первый принцип наглядно иллюстрируется проведенным нами синтезом в условиях уксусной кислоты, выполняющей роль и катализатора, и растворителя с минимальным превышением стехиометрических количеств реагентов. После полного осаждения продукта уксусную кислоту отделяют фильтрованием, после чего ее легко регенерируют перегонкой и используют многократно в данной реакции (лабораторные методики ЛМ 6-09-40-5901-06, ЛМ 6-09-40-5902-06).

Принцип 2. Стратегия синтеза должна быть выбрана таким образом, чтобы ВСЕ материалы, использовавшиеся в процессе синтеза, в максимальной степени вошли в состав продукта.

Предложенные нами реакции является примером высокой атомной эффективности (до 80 %). Согласно этому понятию, предложенному Б.Тростом и Р. Шелдоном по реакции конденсации исходные соединения по большей части включаются в состав конечного продукта, т.к. образующийся второй продукт всего лишь вода. Полнота превращения определялась методом ТСХ, В процессе реакции определялся расход исходных компонентов и появлением постепенно увеличивающегося пятна продукта реакции с определенным для каждого из соединений R_f Сокращение числа стадий — также эффективный путь повышения экономии веществ и максимально меньшего числа конечных продуктов. Нами разработана методика получения соединений последовательным введением реагентов в одну колбу без выделения промежуточных соединений, позволяющая исключить потери промежуточных веществ и растворителя (уксусная кислота) при сокращении числа промежуточных

операций (взвешивание, фильтрование, сушка, загрузка).

Принцип 3. По возможности должны применяться такие синтетические методы, которые используют и производят вещества с максимально низкой токсичностью по отношению к человеку и окружающей среде.

Раннее, для синтеза соединений бензоксазинового ряда использовался растворитель бензол, эфир, хлорформ, хлористый метилен и катализаторы: кислоты Льюиса (эфират трехфтористого бора пятихлористая сурьма, хлористый цинк).

Существенным шагом в повышении экологичности процесса стала замена нами растворителей и катализаторов на уксусную кислоту. При этом появилась возможность проведения реакции в обычных лабораторных условиях, а также отпала необходимость в очистке стоков, образующих в ходе проведения синтеза.

Принцип 4. Производимые химические продукты должны выбираться таким образом, чтобы сохранить их функциональную эффективность при снижении токсичности.

Этот принцип особенно важен в создании пестицидов и других средств защиты растений узкоцелевого спектра действия. Если будет понят механизм защиты данного вида растений, то возможен целевой синтез продуктов, содержащих только ту функциональную группу или фрагмент структуры, который нужен для эффективного действия препарата, при этом общая токсичность соединения должна быть снижена.

С точки зрения защиты растений важен не столько процесс, сколько конечный результат, который может быть достигнут и другими путями, например, использованием антидотов и ростстимуляторов в сочетании с традиционными пестицидами. Синтезированные нами соединения проявили достаточно высокую антидотную и ростстимулирующую активность и полевых испытаниях. Исследованием токсических свойств установлено, что ЛД₅₀ этих препаратов более 2500 мг/кг, что позволяет отнести их к классу практически не токсичных веществ.

Принцип 5. Использование вспомогательных веществ (растворителей, экстрагентов и др.) по возможности должно быть сведено к минимуму (нулю).

Этот принцип достаточно очевиден, так как растворители и экстрагенты ни одним атомом не входят в состав конечного продукта (атомная эффективность равна нулю), но, в то же время, составляют во многих процессах значительную и довольно дорогостоящую долю материального баланса и их использование и переработка тре-

буют больших капиталовложений (экстракционные и дистилляционные колонны, осушка, очистка, рецикл или сжигание).

Предложенные нами синтезы используют малое количество растворителя и, как уже было сказано, позволяют проводить несколько стадий в одном сосуде, что позволяет существенно сократить расход растворителя.

Принцип 6. Энергетические расходы должны быть пересмотрены с точки зрения их экономии и воздействия на окружающую среду и минимизированы. По возможности химические процессы должны проводиться при низких температурах и давлениях.

Осуществление процессов при атмосферном давлении и температурах — существенный шаг в направлении экономии, поэтому выбор стратегии синтеза бензоксазинов базировался на идее смягчения условий и совместимости нескольких стадий процесса. Реакции проводились при обычных условиях — комнатной температуре и атмосферном давлении.

Принцип 7. Производимые химические продукты должны выбираться таким образом, чтобы по окончании их функционального использования они не накапливались в окружающей среде, а разрушались до безвредных продуктов.

Нами решена актуальная природоохранная задача: предложенные к применению соединения не оказывают негативного последствия на окружающую среду. С одной стороны, продукты являются биоразлагаемыми, а с другой стороны, малая их растворимость в воде не позволяет им попадать в подпочвенные воды через фильтрующий слой почвы. Разработанная нами методика определения остаточных количеств

вещества в почве показала быструю трансформацию дигидробензоксазинов в течение 3 часов. Таким образом, предложенными нами в качестве антидотов бензоксазины не обладают кумулятивными свойствами и не образуют при этом более токсичные вещества, например, в случае гидролиза (альдегиды и карбинолы не относят к опасным веществам) и благоприятно воздействуют на фитосанитарное состояние почвы.

Принцип 8. Вещества и их агрегатное состояние в химических процессах должны выбираться таким образом, чтобы минимизировать вероятность непредвиденных несчастных случаев, включая утечки, взрывы и пожары.

Разработанные нами методы синтеза бензоксазинов не входят в противоречие с этим важным принципом. Продукты реакции выпадают из реакционной среды в виде устойчивого осадка. Процессы протекают с высокой селективностью.

Пример 9. Нужны аналитические методы контроля времени с целью предотвращения вредных веществ в реальном режиме

Основной вклад в экологичность технологии дает не селективность процесса и даже не атомная экономия, а именно расходы вспомогательных материалов.

Литература

1. Л.М. Кустов, И.П. Белецкая. “Green Chemistry” – новое мышление. / Рос. Хим. Ж. – 2004. – т.XLVIII - №6.
2. Громачевская Е.В., Косулина Т.П., Бородавко А.А. Структура и некоторые свойства 2-[2-гидроксифенил(нафтил)]-1,2-дигидро-4Н-3,1-бензоксазинов // ХГС. 2006.- №8. - С. 1230-1238.

Авторский указатель

- | | |
|--|--|
| <p style="text-align: center;">A</p> <p>Abadie M.J.M. 262
Argyropoulou I. 29
Aristov V. F. 229</p> <p style="text-align: center;">B</p> <p>Bassam K. Alnasleh, 32
Bulavka V. N. 229</p> <p style="text-align: center;">C</p> <p>Churakov A.V. 232, 233</p> <p style="text-align: center;">D</p> <p>Desenko S.M. 230
Dudnik A. S. 192</p> <p style="text-align: center;">E</p> <p>Eleftheriou Ph. 29</p> <p style="text-align: center;">F</p> <p>Fokin V.V. 3</p> <p style="text-align: center;">G</p> <p>Geronikaki A. 29
Gevorgyan V. 5, 192
Gladkov E.S. 230
Gluschenko T.P. 231
Goumont R. 441
Grigor'ev I.A. 7</p> <p style="text-align: center;">H</p> <p>Hazim A. 29
Huang Mengmeng, 232, 233</p> <p style="text-align: center;">K</p> <p>Karlov S.S. 232, 233
Kartsev V.G. 30</p> <p style="text-align: center;">L</p> <p>Lermontova E.Kh. 232, 233
Litvinova E. 231</p> <p style="text-align: center;">M</p> <p>Musatov V.I. 230</p> | <p style="text-align: center;">N</p> <p>Nedjar-Kolli B. 29</p> <p style="text-align: center;">O</p> <p>Oprunenکو Yu.F. 232</p> <p style="text-align: center;">S</p> <p>Sherrill W.M. 32
Sirko S.N. 230</p> <p style="text-align: center;">T</p> <p>Terrier F. 9, 441</p> <p style="text-align: center;">Z</p> <p>Zaitsev K.V. 232, 233
Zaitseva G.S. 232, 233</p> <p style="text-align: center;">A</p> <p>Абаев В.Т. 34, 271, 379
Абашев Г.Г. 281, 448
Абдрахимова Г.С. 234
Абдрахманов И.Б. 235
Абрамов И.Г. 236, 466
Абрамова Е. 237
Абрамова М.Б. 236
Авдеев С.А. 416, 417, 418
Аверин А.Д. 238, 256, 341, 462, 484
Аверина Е.Б. 100, 289
Аврорин В.В. 485
Агеева Т.А. 61, 101
Агеенко Н.В. 239
Агрон Л.А. 240
Адамович С.Н. 241
Азев Ю.А. 242
Айриян И.К. 243
Акамсин В.Д. 432
Акопян Ш.Ф. 88
Аксенов А.В. 10, 36, 210, 231, 244, 246, 247, 248, 249, 250
Аксенов Н.А. 249
Аксенова И.В. 36, 208, 210, 250, 251
Албанов А.И. 446
Алдошин С.М. 152
Александрова Г.А. 485
Алексеев Р.С. 193
Алексеева В.И. 252
Алексеев Ю.С. 396</p> |
|--|--|

Алиев З.Г. 75, 216
 Амитина С.А. 154
 Амосова С.В. 253
 Андин А.Н. 254
 Андриянкова Л.В. 102
 Андросов Д.А. 104
 Анисимова В.А. 454
 Аниськов А.А. 255
 Анохин М.В. 256
 Антипа Е.В. 371, 424
 Антипин М.Ю. 187, 483
 Антонов А.С. 344
 Анцышкина А.С. 275
 Артамонова Т.В. 318
 Артемова О.В. 257
 Асадов Х.А. 274
 Аскалепова О.И. 344
 Астахов А.В. 185, 195
 Ахтямова З.Г. 258

Б

Бабаев Е.В. 13, 200
 Бадеева Е.К. 263
 Бадовская Л.А. 106, 453
 Бадун Г.А. 485
 Баева Л.А. 259
 Байбулатова Н.З. 108, 364
 Бакулев В.А. 40, 242
 Баландина А.А. 332, 395, 426
 Баран А.Г. 110
 Баранов В.В. 65, 368
 Баранова Т.Ю. 260
 Баранова Ю.Ф. 429
 Барус М.М. 261
 Бархаш В.А. 488
 Бастраков М.А. 262, 441
 Батталова Е.А. 268
 Батыева Э.С. 263, 361
 Бахарев В.В. 264, 430
 Бачурин С.О. 412
 Безуглый С.О. 396, 438, 439
 Беланова Е.П. 177
 Беленький Л.И. 38, 399
 Белецкая И.П. 238, 256, 341, 462, 484
 Белецкий О.А. 265
 Беликов М.Ю. 266
 Белобородов Д.А. 347
 Белов Д.В. 475
 Белов Д.С. 70
 Белоглазкина Е.К. 240
 Белоконь Ю.Н. 302
 Белоусова Л.В. 463
 Бельская Н.П. 40
 Беляев Н.А. 242
 Беляева К.В. 102
 Бентя А.В. 285
 Берберова Н.Т. 42
 Бердников Е.А. 359
 Березин А.С. 456
 Берестовицкая В.М. 44, 257, 317
 Берновская А.А. 70, 267
 Бесчастнова Т.Н. 319
 Билалова Э.Г. 359
 Бичеров А.В. 269
 Большаков О.И. 349
 Бонарцев А.П. 59
 Бонарцева Г.А. 59
 Бондарева И.О. 294
 Бондарева С.О. 268
 Борисенко С.Н. 269
 Борисенко Н.И. 269
 Борисов А.В. 357
 Борисов М.Ю. 292
 Борисова А.П. 134
 Борисова Т.Н. 270
 Боровлев И.В. 46, 398, 425
 Бородавко А.А. 273, 491, 492
 Бородкин Г.И. 291
 Бородкин Г.С. 275
 Бородкина И.Г. 475
 Босикова К.В. 271
 Братенко М.К. 261
 Брель В.К. 112
 Брень В.А. 366, 402, 439, 455, 474
 Брицун В.Н. 48, 370
 Бубнов Н.В. 201
 Бубнов Ю.Н. 14
 Будицина Е.М. 175, 272, 289, 322
 Бузыкин Б.И. 114, 400
 Буков Н.Н. 273
 Бумагин Н.А. 464
 Бумбер А.А. 130, 379, 380
 Бурангулова Р.Н. 274
 Бурилов А.Р. 223
 Бурлов А.С. 265, 275, 276, 277, 335, 483
 Буров О.Н. 278
 Бутин А.В. 16, 34, 214, 227, 271, 355, 379
 Бутов Г.М. 116
 Бухряков К.А. 70
 Бушкова Е.Е. 279
 Бушмаринов И.С. 187

Бушуева А.Ю. 281
Быстрицкая О.А. 422
Быченков А.С. 282

В

Вагапов А.В. 283
Валиуллина Р.Ж. 274
Вараксина Е.Н. 397
Варламов А. В. 49
Варшаломидзе И.Э. 197
Василевский С.В. 65
Василин В.К. 117, 131, 165
Васильев А.Н. 284
Васильева О.С. 257
Васильцов А.М. 173
Васильченко И.С. 265, 335, 336, 483
Васнёв В.А. 315
Васькевич А.И. 285
Васькевич Р.И. 285
Вафина Р.М. 205
Вахрин М.И. 168, 283, 372, 414
Вележева В.С. 299
Великородов А.В. 286, 287
Верещагин А.Н. 443
Викрищук А.Д. 118, 480
Викрищук Н.И. 118, 480
Виноградов А.Н. 124, 288
Власенко В.Г. 275, 335
Власенко Ю.Г. 435
Вовк М.В. 261, 300, 362, 476
Воевода Н.М. 327
Воевудский М.В. 413
Волкова К.А. 253, 365
Волкова Ю.А. 100, 289
Волов А.Н. 290
Волошин Н.А. 438, 439
Воробьев А.Ю. 291
Ворожцов Н.И. 240
Воронков М.Г. 241
Воронцова А.А. 307
Воскресенский Л.Г. 132, 270
Вчисло Н.В. 338
Вшивкова Т.С. 93
Выдрина В.А. 325

Г

Гавкус Д.Н. 292
Гаврилов А.Г. 293
Гаврилова Т.Н. 452
Газзаева Р.А. 328, 329

Газиева Г.А. 65, 368
Галяутдинова А.Н. 205
Ганиева В.Р. 426
Гапоненко Н.И. 294
Гапуренко О.А. 295
Гарипов М.Р. 163
Гарновский А.Д. 265, 275, 276, 277, 335, 336, 483
Гарновский Д.А. 275, 483
Гатауллин Р.Р. 141
Гейн В.Л. 283, 296, 297
Герчиков А.Я. 468
Гидаспов А.А. 264
Гиляр Р. 238
Гимадиева А.Р. 235
Гимранова Г.С. 159
Гиниятуллин Р.Х. 157
Гладков Е.С. 436
Глиняная Н.В. 62
Глухарева Т.В. 83
Глухов А.А. 298, 411
Глушков В.А. 93
Гневашев С.Г. 205
Годовиков И.А. 299
Голанцов Н.Е. 95, 198, 212
Голиков А.Г. 120, 197
Голова С.П. 349
Головач Н.М. 300
Голоцван А.В. 340
Голубева Г.А. 240
Голубчиков О.А. 305
Гончаров В.И. 231, 340, 345
Гормай П.В. 200
Грабельных В.А. 133, 365
Грабовский С.А. 301, 348, 471
Граник В.Г. 50
Грачев А.В. 302
Грибанова Т.Н. 303
Григорьев И.А. 154, 389
Григорьева Э.А. 120
Григорьевская М.В. 444
Грозав А.М. 476
Громачевская Е.В. 273, 304, 491, 492
Груданов И.С. 284
Губайдуллин А.Т. 74, 263, 319, 332, 361, 395, 426, 473
Гулай Т.В. 183
Гулевская А.В. 53, 278, 461
Гусева Л.Ж. 305
Гусейнов Ф.И. 274
Гусейнова С.Н. 274

Д

Давуди М.М. 306
 Давыдов С.Ю. 177
 Данагулян Г.Г. 56
 Данилова Е.А. 307, 308
 Деева И.А. 387
 Демадрил Р. 91
 Демидов О.П. 46, 398, 425
 Демидова Н.В. 248, 251
 Демьяченко Е.А. 465
 Денисламова Е.С. 75, 201
 Денькина С.В. 167, 309
 Деревянко Н.А. 360
 Десенко С.М. 394, 423, 436
 Десоки А. 424
 Джикия Р.Э. 270
 Дзвинчук И.Б. 310
 Дзюбенко А.А. 243
 Диваева Л.Н. 265, 275, 335, 388
 Диденко В.В. 311
 Дмитриев М.В. 75
 Добрынин А.Б. 473
 Докичев В.А. 108, 369
 Дорогов М.В. 333, 428
 Доценко В.В. 312, 313, 467
 Дубоносов А.Д. 402, 474
 Дутов М.Д. 262, 346
 Душенко Г.А. 314, 381
 Дьяченко О.А. 134
 Дябло О.В. 472

Е

Егорова А.Ю. 170, 292
 Егорова Г.С. 315
 Еремкин А.В. 367
 Ершов О.В. 266, 367
 Ершова Ю.Д. 316
 Есипенко А.Н. 48
 Ефимова Т.П. 317
 Ефимова Ю.А. 318

Ж

Жижин А.А. 290
 Жузе А.Л. 321
 Жукова И.Ю. 203
 Жукова Н.А. 74, 319
 Журило Н.И. 478

Заварзин И.В. 98
 Зайцев В.П. 316
Залесов В.В. 189, 414, 422, 460
 Зарубин Д.Н. 290
 Зарудий Ф.С. 468
 Захаров А.Г. 424
 Заякин Е.С. 98
 Зверева М.А. 240
 Зевацкий Ю.Э. 127
 Зефилов Н.С. 260
 Зефирова О.Н. 260, 433, 458
 Зимичев А.В. 337
 Золотых Д.С. 405
 Зорина А.В. 136, 320
 Зубатюк Р.И. 185
 Зубенко А.А. 343, 344, 480
 Зубков Ф.И. 122
 Зык Н.В. 240, 260
 Зыонг Нгиа Банг, 152

И

Иванов А.А. 260, 321
 Иванов А.В. 173
 Иванов А.С. 392
 Иванов С.П. 234
 Иванова Н.А. 387, 470
 Иванова О.А. 175, 272, 289, 322
 Иванова С.С. 237
 Иванцова Е.Л. 59
 Ивахненко И.Е. 483
 Иващенко А.В. 375, 376, 377, 378, 428, 487
 Игидов Н.М. 422
 Игнатенко Н.К. 456
 Измайлов Б.А. 315
 Иловыйский А.И. 323, 324, 373
 Иорданский А.Л. 59
 Иоффе С.Л. 17
 Исаева Э.Л. 273
 Исляйкин М.К. 307, 308
 Истомина Н.В. 148
 Ишметова Р.И. 456
 Ишмуратов Г.Ю. 325, 326
 Ищенко А.А. 360
 Ищенко В.В. 327

К

Кабальнова Н.Н. 301, 348, 471
 Каган Е.И. 203

- Каджаева А.З. 328, 329
 Кадуцкий А.П. 72, 330, 331
 Кадырова С.Ф. 395
 Кажева О.Н. 134
 Казаков А.В. 177
 Кайгородова Е.А. 353, 354
 Каклюгина Т.Я. 165
 Калинин А.А. 74, 332
 Калинин В.П. 177
 Камалетдинов И.Ф. 481
 Каменева И.Ю. 418
 Каминский В.А. 239, 434
 Камнева И.Е. 170
 Карабанова М.В. 333
 Караиванов Н.Ц. 244
 Карманова О.Г. 124, 334
 Карпов О.А. 335
 Карпова Н.А. 336
 Карцев В.Г. 167
 Карчава А.В. 198, 212
 Касенкова Т.А. 351
 Касымова Э.М. 223
 Катаев В.Е. 330
 Катаева О.Н. 361
 Кациель А.Л. 415
 Качала В.В. 447
 Кашаев А.Г. 337
 Кашпаров И.И. 203, 390
 Кашпарова В.П. 203
 Кейко Н.А. 338
 Кириллов Н.Ф. 293, 298, 372, 411
 Кириллова Е.А. 124, 340, 345, 385, 392
 Кириллук И.А. 389
 Киселев А.В. 62
 Кисиль В.М. 375
 Кислицина К.С. 470
 Клейменов А.В. 132
 Клецкий М.Е. 481
 Климовицкий Е.Н. 163, 205
 Климочкин Ю.Н. 406
 Клочкова И.Н. 255
 Книшевицкий А.В. 62
 Князева Е.А. 374
 Кобелев С.М. 341
 Ковалев В.Б. 287
 Ковров А.Э. 342
 Ковтуненко В.А. 459
 Ковяшникова Е.С. 248, 250
 Коган В.А. 343, 344
 Кодесс М.И. 161
 Кодониди И.П. 405
 Козлов А.В., 237
 Козлов Н.Г. 72, 330, 331
 Козьминых В.О. 124, 288, 334, 340, 345, 385, 392
 Козьминых Е.Н. 124
 Койфман О.И. 61, 101, 450
 Кокуркина Г.В. 262, 346
 Кокшаров А.В. 40
 Колдобский Г.И. 127, 318
 Колесников А.В. 365
 Колесникова О.П. 241
 Колодина А.А. 152
 Колодина Е.А. 128
 Колосов М.А. 84, 347
 Колтунов К.Ю. 155, 429
 Комиссаров В.Н. 152
 Комыхов С.А. 423
 Конкина И.Г. 348
 Коновалов А.И. 397
 Константинова Л.С. 349, 410
 Коншин В.В. 350
 Коншина Д.Н. 350
 Конюшкин Л.Д. 353, 354
 Коптева Н.И. 351, 352
Корженевский А.Б. 450
 Коробов М.С. 276, 277, 335, 336
 Коробов Ю.М. 475
 Коротких Н.И. 62
 Корочкина М.Г. 330
 Корсаков М.К. 333, 403
 Корчагина Д.В. 488
 Корчевин Н.А. 133, 365
 Коршунов О.Ю. 276
 Костенко Е.С. 353, 354
 Костогрыз М.А. 130
 Коструб В.В. 219
 Костырина О.Ю. 402
 Костюкова О.Н. 355
 Косулина Д.Ю. 117, 131
 Косулина Т.П. 491, 492
 Кот С.Ю. 143, 407
 Коцюба В.Е. 437
 Кощиенко Ю.В. 275, 277, 356
 Кравченко А.Н. 65, 368
 Крапивин Г.Д. 117, 131, 165, 304, 440
 Красавин М.Ю. 279
 Краснова К.Ю. 465
 Красносельский С.С. 449
 Краюшкин М.М. 98
 Кривдин Л.Б. 148
 Кривенько А.П. 183, 197

Кривоколыско С.Г. 312, 313, 467
 Кривошеев О.О. 286, 287
 Криюшкина М.А. 357
 Кропотина П.Е. 83
 Крыльский Д.В. 444, 477
 Куанчалиева А.К. 286
 Кугутов М.М. 244
 Кузнецов В.В. 78, 447
 Кузнецов М.А. 68, 206
 Кузнецова В.Е. 482
 Кузнецова Г.А. 241
 Кузнецова Т.С. 100, 289
 Кузьменко Т.А. 265, 335, 388
 Кузьменок Н.М. 383, 384
 Кузьмина Л.Г. 366
 Кузьмина Р.И. 358
 Куликова Л.Н. 132
 Кулык О.Г. 347
 Кумеев Р.С. 489
 Кумшаева А.Б. 251
 Курбангалиева А.Р. 359
 Курбанов А.В. 316
 Курбатов С.В. 20, 451, 481
 Курдюкова И.В. 360
 Куркин А.В. 70, 95
 Куркутов Е.О. 253
 Куршева Л.И. 361
 Кучин А.В. 72
 Кушнир В.Н. 363
 Кушнир О.В. 362

Л

Ларионова О.А. 258
 Латыпов Ш.К. 332, 395, 426
 Латыпова Д.Р. 364
 Ле Тхи Доан Чанг, 417
 Лебан И. 242
 Лебедева И.А. 409
 Леванова Е.П. 133, 139, 365
 Леви М. 91
 Левина И.И. 248
 Левковская Г.Г. 139, 146, 421
 Левченко П.В. 366, 455
 Левченков С.И. 343, 344
 Леденёва И.В. 311
 Лёмён А. 238
 Лесин А.В. 294
 Липин К.В. 367
 Лисовенко Н.Ю. 422
 Литвинов В.П. 312, 313, 467
 Литвинов И.А. 74, 319, 332, 395, 426, 473

Литвинова Е.С. 124, 385
 Лифинцева Т.В. 277
 Лобанова Е.В. 460
 Лобач Д.А. 208
 Лодочникова О.А. 359
 Ложкин П.В. 368
 Ложкин С.С. 369
 Лозинский М.О. 48, 310
 Лосева Д.А. 472
 Лукин А.Ю. 478
 Луков В.В. 344
 Лукова Г.В. 130
 Лукьянец Е.А. 252
 Лукьянов Б.С. 396
 Лыс Я.И. 458
 Лысенко К.А. 276, 277, 483
 Лысенко С.А. 355
 Лысков В.Б. 236
 Лыщиков А.Н. 284
 Льюис С.Б. 485
 Ляпина Н.К. 259
 Ляпунова А.Г. 299
 Ляховненко А.С. 244, 246, 247, 249, 251

М

Мавродиева Л.Б. 268
 Магедов И.В. 144
 Магераров А.М. 274, 316
 Мажуга А.Г. 240
 Майборода Д.А. 254
 Майборода Е.И. 370
 Макарова Н.И. 366
 Малеев В.И. 302
 Малетина И.И. 435
 Маликова И.В. 210, 250
 Малкова А.В. 437
 Малькина А.Г. 102, 134
 Мамедов В.А. 74, 319, 332, 395, 426, 473
 Мандругин А.А. 59, 458
 Манитова К.Г. 271
 Маринина Л.Е. 252
 Маричев К.О. 62
 Маркова М.В. 382
 Марфин Ю.С. 371
 Масливец А.Н. 75, 201, 216
 Масливец В.А. 75
 Матвеева А.А. 197
 Махмудов Р.Р. 189, 460
 Махова Н.Н. 78, 447
 Мащенко С.А. 275
 Медведева С.М. 136

Межеричский В.В. 80
 Меленчук Т.В. 307, 308
 Мелехин В.С. 372
 Мелехонова Е.Е. 308
 Мелкозерова И.Е. 343
 Мелконян Ф.С. 212
 Меркулова В.М. 323, 324, 373
 Мерцалов Д.Ф. 316
 Метелица А.В. 366, 438, 439
 Мешковая В.В. 374
 Мещеряков В.И. 391
 Минасян Р.А. 358
 Мингалеева Г.Р. 326
 Минкин В.И. 152, 269, 303, 366, 402, 438, 439, 455, 474
 Миняев Р.М. 303
 Миронов В.Ф. 397
 Мирсков Р.Г. 241
 Мирскова А.Н. 241
 Митькин О.Д. 375, 376, 377, 378, 487
 Мифтахов М.С. 470
 Михайленко Н.В. 379, 380
 Михайлов В.А. 138
 Михайлов И.Е. 118, 314, 381, 480
 Михайловский А.Г. 168, 445
 Михалева А.И. 148, 173, 382, 408
 Михаленок С.Г. 383, 384
 Мишин Д.В. 352
 Мишунин В.В. 296
 Мищенко А.В. 344
 Мозгунова Е.М. 124, 385
 Моисеева Л.В. 387
 Мокин П.А. 414
 Мокрушин И.Г. 75
 Моржерин Ю.Ю. 83
 Морковник А.С. 388
 Морозов Д.А. 389
 Морозов О.С. 200
 Морозова А.П. 390
 Морозова Л.В. 382
 Москалик М.Ю. 391
 Москвичев Ю.А. 282
 Мохов В.М. 116
 Мочалов С.С. 328, 329, 464
 Мошкин В.С. 161
 Муковоз П.П. 124, 392
 Муравьева Е.А. 394
 Муринов Ю.И. 234, 268, 301, 348, 364
 Муртазина А.М. 74, 395
 Мусатов В.И. 423
 Муслухов Р.Р. 325, 326

Мустафин А.Г. 235
 Мухаметова Р.Р. 468
 Муханов Е.Л. 396
 Мухина Л.П. 358

Н

Назарова М. 237
 Намисник И.П. 363
 Насакин О.Е. 284
 Наседкина Т.В. 482
 Настапова Н.В. 332
 Неволина Т.А. 227
 Немтарев А.В. 397
 Немыкина О.А. 46, 398
 Нестеров И.Д. 399
 Нестерова Е.Ю. 413
 Нефедов О.М. 369
 Никитин В.Г. 400
 Никитина А.С. 98
 Никитина Е.В. 122, 163, 243
 Никитина Л.П. 102
 Никитина Т.С. 259
 Никишин Г.И. 323, 324, 373, 443
 Николаев А.Е. 157
 Николаева О.Г. 402
 Николаенкова Е.Б. 154
 Никоноров А.А. 257
 Новикова Т.А. 317
 Новожилов Ю.В. 403
 Ноздрин В.И. 124
 Норавян А.С. 88
 Носачев С.Б. 404
 Носырева В.В. 134
 Нуреева К.Э. 246
 Нуриева Е.В. 433

О

Обручникова Н.В. 349
 Оганесян Э.Т. 405
 Озерянский В.А. 22
Олехнович Л.П. 452
 Ольховик В.К. 110
 Орлов В.Д. 84, 347
 Орлова Ж.И. 463
 Островский В.А. 87
 Остроглядов Е.С. 257
 Осянин В.А. 406

П

Павлов П.Т. 189

Павлюк О.А. 269
 Панина Т.Г. 358
 Панькова А.С. 206
 Панюшкин В.Т. 273
 Паперная Л.К. 139
 Пароникян Е.Г. 88
 Парфенов В.Е. 264
 Парчинский В.З. 279
 Патрикеева Л.Н. 141
 Пензик М.В. 253
 Петко К.И. 143, 407
 Петров Д.В. 369, 471, 486
 Петров Е.С. 400
 Петров М.Л. 104, 105
 Петрова О.В. 408
 Петухова В.Ю. 78
 Пешков М.Д. 320
 Пилипенко А.С. 214, 304
 Писарев П.К. 282
 Писаренко С.В. 46, 398, 425
 Поварова Л.В. 106
 Повстяной В.М. 409
 Повстяной М.В. 409
 Поддубный О.Ю. 287
 Поендаев Н.В. 415
 Пожарский А.Ф. 22, 278, 472
 Полухин Е.В. 136
 Полушина А.В. 98
 Польшгалова Н.Н. 168
 Попов А.В. 146
 Попов В.В. 410
 Попов Л.Д. 118, 343, 344, 480
 Попова Т.А. 404
 Посконин В.В. 106, 479
 Потапов В.А. 253
 Потапова А.А. 298, 411
 Потиха Л.М. 459
 Преображенская М.Н. 190
 Пржевальский Н.М. 144
 Пронь А. 91
 Проскуряков С.Я. 458
 Профатилова И.А. 130, 379, 380
 Прошин А.Н. 412, 458
 Пугачев М.А. 225
 Пугачева А.С. 413
 Пудовик М.А. 223
 Пулина Н.А. 414, 422
 Пуховская С.Г. 305
 Пушин А.Н. 412, 458
 Пушкарева К.С. 273

Р

Раенко Г.Ф. 62
 Ракитин О.А. 349, 410
 Рассудихина Н.А. 297
 Растрепин А.А. 415
 Рахимов А.И. 416, 417, 418, 419, 420
 Рахимова З.М. 225
 Ревинский Ю.В. 380
 Резник В.С. 157, 432
 Решетов А.В. 155, 490
 Ризванов И.Х. 332, 426
 Родловская Е.Н. 315
 Рожкова Е.Н. 144
 Рожкова Ю.С. 93
 Розенцвейг Г.Н. 146, 421
 Розенцвейг И.Б. 146, 421
 Розин Ю.А. 242
 Романова Е.С. 432
 Рубцов А.Е. 189, 414, 422, 460
 Руденко Р.В. 423
 Руднев М.И. 269
 Рудякова Е.В. 139
 Румянцев Е.В. 371, 424
 Русаков Ю.Ю. 148
 Русанов А.Л. 262
 Русинов Г.Л. 456
 Руссавская Н.В. 133, 365
 Рыбаков В.Б. 150, 151
 Рыбалкин В.П. 366
 Рязанов В.Н. 422
 Рящин О.Н. 396

С

Саад К.Р. 116
 Савина Л.П. 252
 Садиков Г.Г. 275
 Садовой А.В. 342
 Саитова Л.Р. 422
 Сайгакова Н.А. 425
 Сайфина Д.Ф. 74, 426
 Саломатина О.В. 488
 Самаркина А.Б. 427
 Сапегин А.В. 428
 Сафина Л.Ю. 155, 429
 Сафонов В.В. 315
 Саяпин Ю.А. 152
 Свиридова Л.А. 240, 342
 Селезнева Е.В. 430
 Селиванов Б.А. 154, 431
 Селиванова Г.А. 155, 429, 490

Семейкин А.С. 128
 Семенов В.Э. 157, 432
 Семенова И.С. 433
 Сенникова Е.В. 276
 Сергеев Д.Ю. 412
 Сергиенко В.С. 275
 Сердюк О.В. 271, 379, 380
 Серых В.Ю. 146, 421
 Сидоренко Д.Ю. 84
 Сидоренко О.Е. 187
 Сидорова Е.А. 353
 Силайчев П.С. 75
 Симаков В.И. 483
 Синкевич Ю.Б. 190
 Синяшин О.Г. 263, 361
 Сиракян С.Н. 88
 Скитальцева Е.В. 173
 Скориков О.И. 475
 Скрипская О.В. 363
 Слабко О.Ю. 239, 434
 Смирнов А.В. 428
 Собенина Л.Н. 24, 408
 Соколенко Л.В. 435
 Соколенко Т.М. 143, 407
 Соколов А.Н. 436
 Соколова Е.А. 104, 316
 Солдатенков А.Т. 159, 437
 Солдатова С.А. 159, 437
 Соловьёва Е.А. 124, 385
 Соловьева Е.В. 438, 439
 Сороцкая Л.Н. 440
 Сосновских В.Я. 161
 Сотникова Ю.И. 271
 Спирихин Л.В. 234
 Станинец В.И. 285
 Старикова З.А. 221
 Старосотников А.М. 262, 441
 Сташина Г.А. 466
 Степанов Н.О. 443
 Степанова Е.Е. 75
 Столповская Н.В. 136, 444
 Стрелков В.Д. 491
 Стрельник А.Д. 163
 Строганова Т.А. 117, 131, 165
 Стряпунина О.Г. 93
 Стужин П.А. 166, 237, 450, 489
 Суздалев К.Ф. 167, 309
 Сукач В.А. 300, 362
 Сулейманов Р.Р. 437
 Супоницкий К.Ю. 463
 Сурикова О.В. 168, 445

Сулова Е.Н. 446
 Сырбу С.А. 128
 Сыроешкина Ю.С. 78, 447
 Сюткин Р.В. 448

T

Тайдаков И.В. 449
 Тараймович Е.С. 450
 Тараканов П.А. 489
 Таранушич В.А. 185, 436
 Тарасов А.В. 282
 Тараушич В.А. 221
 Татаров А.В. 451
 Тепляков Ф.С. 104
 Тимофеев Э.Н. 482
 Титов А.А. 270
 Титова Е.С. 419
 Тихомиров Р.А. 317
 Тихонов А.Я. 154, 431
 Ткачев В.В. 130, 152
 Ткаченко С.Е. 375, 376, 377, 378
 Ткачук А.В. 452
 Тлехусеж М.А. 453
 Токмаков Г.П. 144
 Толпыгин И.Е. 380, 454, 455
 Толстиков А.Г. 326
 Толстиков Г.А. 325
 Толщина С.Г. 456
 Томилов Ю.В. 364, 369, 457
 Топольян А.П. 212
 Травень В.Ф. 89
 Транковский А.Б. 170
 Трифонов Р.Е. 171
 Трофимов Б.А. 24, 102, 134, 173, 382, 408
 Трофимова Е.В. 329, 464
 Трофимова Т.П. 458
 Трушин Д.Д. 482
 Трушков И.В. 175, 272, 322
 Туманин А.Н. 406
 Туполова Ю.П. 343, 344
 Турелик А.Р. 459
 Тутынина Н.М. 75
 Тырков А.Г. 404
 Тюнева А.В. 422, 460
 Тюрина Л.А. 468
 Тягливая И.Н. 461

У

Углинский П.Ю. 144

Углов А.Н. 238, 462
Удальцова Е.А. 177
Улендеева А.Д. 259
Уль-Хак А. 237
Ураев А.И. 275, 483
Усачев Н.Я. 177
Устынюк Н.А. 290
Уткина А.А. 70
Уфлянд И.Е. 336, 483
Ухин Л.Ю. 463
Учускин М.Г. 214

Ф

Фадеев А.А. 392
Фаляхов И.Ф. 400
Фаттахов А.Х. 235
Фатыхов А.А. 259
Фёдорова И.Н. 299
Федорова О.В. 179
Федосеев В.М. 458
Федотов А.Н. 329, 464
Федотова О.В. 90
Федянина А.Ю. 474
Фесенко А.А. 181, 465
Фешин В.П. 422
Филимонов С.И. 236, 466
Фирганг С.И. 466
Фисюк А.С. 91, 415
Фомина Ю.А. 183
Фролов Е.Б. 375, 376, 377, 378
Фролов К. 313
Фролов К.А. 467
Фролова Л.Л. 72
Фунтикова Е.А. 338

Х

Х.-Ш. Хуанг, 190
Хайруллина В.Р. 468
Халикова Г.М. 470
Халитова Л.Р. 471
Халтурина В.В. 216
Хамцова М.А. 472
Хасанова Э.Ф. 325
Хафизова Е.А. 74, 473
Хват А.В. 375, 376, 377, 378
Хиля В.П. 327
Хисамутдинов Р.А. 364
Хохлов В.А. 42
Христоробова Т.А. 428
Хурсан С.Л. 427

Ц

Циунчик Ф.А. 34, 355
Цуканов А.В. 402, 474
Цупак Е.Б. 219
Цымбал И.Ф. 435
Цыплякова Е.П. 296

Ч

Чагаровский А.О. 175, 322
Чебанов В.А. 394
Чепурной П.Б. 475
Чернега А.Н. 48
Черныш Ю.Е. 475
Чернышев В.В. 150
Чернышев В.М. 185, 195, 221, 436
Чернышева А.В. 221
Чернышенко Ю.Н. 235
Чиркова Ж.В. 466
Чкаников Н.Д. 26
Чмутова Г.А. 359
Чорноус В.А. 476
Чуваشلёв А.С. 477
Чувылкин Н.Д. 399
Чугунова Е.А. 223
Чудинов А.В. 482
Чудинов М.В. 478
Чупахин В.И. 433

Ш

Шаблыкина О.В. 327
Шабунина В.А. 479
Шаинян Б.А. 391, 446
Шамсутдинова М.Х. 273
Шапошников Г.П. 357
Шарунов В.С. 236
Шашева Е.Ю. 118, 480
Швайка О.П. 62
Швец А.А. 481
Шевелев С.А. 262, 346, 441
Шемякина О.А. 134
Шепеленко Е.Н. 366, 402, 439, 455, 474
Шереметев А.Б. 286
Шершов В.Е. 482
Шестаков А.С. 136, 187
Шимкина Н.Г. 98
Шинкарёв Е.В. 42
Шипиловских С.А. 189, 422
Шихалиев Х.С. 136, 187, 311, 320, 444
Шишкин О.В. 185, 394, 423, 436
Шишкина Е.В. 243

Шишкина С.В. 394, 423, 436
Шкляев Ю.В. 93, 201, 216
Шкляева Е.В. 281, 448
Шмакова Т.О. 483
Шмидт Е.Ю. 28, 148, 382
Штейнгарц В.Д. 155, 429, 490
Штиль А.А. 190
Штырлин Н.В. 225
Штырлин Ю.Г. 163, 225
Шубин В.Г. 291
Шульман Р.Б. 420
Шуталев А.Д. 94, 181, 306, 465
Шухаев А.В. 484

Щ

Щекина М.П. 255
Щекотихин А.Е. 190
Щепина Н.Е. 485
Щербаков И.Н. 343
Щербаков С.В. 247
Щербинин В.А. 227

Э

Элинсон М.Н. 323, 324, 373, 443
Эрколани К. 166

Ю

Юдашкин А.В. 374
Юдина Н.И. 243
Юнеси А. 440
Юровская М.А. 70, 95, 198, 212
Юсупова Л.М. 223

Я

Ягодинец П.И. 363
Ягупольский Л.М. 143, 407, 435
Яковлев К.В. 486
Яковлев М.М. 479
Яковлева М.П. 325, 326
Яманушкин П.М. 487
Ямбулатова О.В. 315
Янилкин В.В. 332
Яровая О.И. 488
Яровенко В.Н. 98
Ясинский О.А. 403

Новые направления в химии гетероциклических соединений

Кисловодск

Содержание

Пленарные лекции	3-28
Приглашенные лекции	29-99
Устные сообщения	100-191
Молодые ученые	192-228
Стендовые сообщения	229-493
Авторский указатель	494-504

Под редакцией

проф. Аксенов А.В.
проф. Бутин А.В.

Компьютерная верстка

доц. Демидов О.П.